

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 486 263**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14	(2006.01)	A61K 31/4523	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61K 31/5377	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	A61K 31/416	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	A61K 31/44	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		
A61K 31/42	(2006.01)		
A61K 31/438	(2006.01)		
A61K 31/497	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2010 E 10781918 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014 EP 2493858**

54 Título: **Compuestos moduladores de receptores de andrógenos**

30 Prioridad:

27.10.2009 US 255159 P

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

18.08.2014

73 Titular/es:

**ORION CORPORATION (100.0%)
Orionintie 1
02200 Espoo, FI**

72 Inventor/es:

**WOHLFAHRT, GERD;
TÖRMÄKANGAS, OLLI;
SALO, HARRI;
HÖGLUND, IISA;
KARJALAINEN, ARJA;
KNUUTTILA, PIA;
HOLM, PATRIK;
RASKU, SIRPA y
VESALAINEN, ANNIINA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 486 263 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos moduladores de receptores de andrógenos

Campo Técnico

5 La presente invención se refiere a los compuestos terapéuticamente activos y las sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos útiles en el tratamiento de receptores nucleares, especialmente los receptores de esteroides, y en particular condiciones y enfermedades dependientes del receptor de andrógenos (AR), y a las composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos. En particular, la invención revela los compuestos estructurados de carboxamida no esteroidea y acil hidrazona que tienen utilidad como moduladores de tejidos selectivos del receptor de andrógenos (SARM). Los compuestos de la invención, que poseen actividad antagonista de AR, son útiles para tratar pacientes que requieren una terapia antagonista del receptor de andrógenos. En particular, los antagonistas de AR de la invención son útiles en el tratamiento o prevención del cáncer, particularmente el cáncer dependiente de AR, tal como cáncer de próstata, y otras enfermedades en donde se desea el antagonismo de AR.

Antecedentes de la invención

15 En los últimos años, ha habido un creciente interés en el desarrollo de moduladores no esteroideos de los receptores de esteroides para uso terapéutico. Se ha demostrado que los ligandos no esteroideos pueden lograr una mejor selectividad por el receptor y mejores propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacológicas. Por receptor de andrógenos (AR), antagonistas no esteroideos (antiandrógenos) ahora se utilizan clínicamente para contrarrestar las acciones indeseables de andrógenos excesivos.

20 Los andrógenos, que funcionan a través de AR, son esenciales para la iniciación y la progresión del cáncer de próstata. Por lo tanto, el tratamiento de cáncer de próstata avanzado, consiste en terapias de ablación de andrógenos, tales como la castración quirúrgica o la manipulación hormonal utilizando agonistas de la hormona liberadora de la gonadotropina (GnRH), anti-andrógenos o ambos. Aunque tales terapias inicialmente conducen a la regresión de la enfermedad, eventualmente todos los pacientes progresan a una fase tardía resistente a la castración que es refractaria a los tratamientos actuales. El cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) se asocia con mayores niveles de AR. La primera generación de anti-andrógenos como la bicalutamida muestra propiedades agonistas en células diseñadas para expresar los niveles más altos de AR. Se ha demostrado in vitro e in vivo, que el aumento de la expresión de AR confiere resistencia de las líneas celulares de cáncer de próstata a la terapia de antiandrógeno. Para superar los problemas de resistencia, pueden tener utilidad unos anti-andrógenos de segunda generación que retienen el antagonismo en células que expresan el exceso de AR en el tratamiento de CRPC.

Los antagonistas del receptor de andrógenos no esteroideos se han descrito anteriormente por ejemplo en patent publications EP 100172, EP 1790640, US 6,087,509, US 6,673,799, US 7271188, WO 03/057669, WO 2004/099188, WO 2006/133567, WO 2008/124000, WO 2009/028543 y WO 2009/055053.

35 Los compuestos de carboxamida estructurados relacionados han sido descritos en WO 2008/062878.

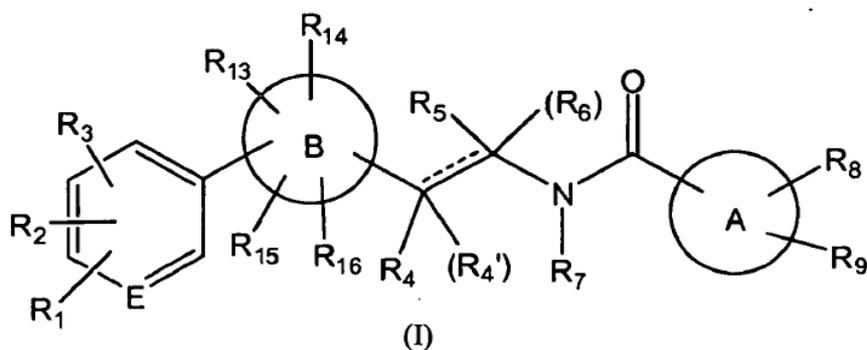
Narayan, Ramesh et al., Nuclear Receptor Signalling 2008(6), E010 describe los moduladores selectivos de andrógenos en el desarrollo preclínico y clínico.

Resumen de la invención

40 Se ha encontrado que los compuestos de fórmula III, IV o V son potentes moduladores del receptor de andrógenos (AR), en particular los antagonistas de AR. Los compuestos de fórmula III, IV o V muestran una afinidad notablemente alta y fuerte actividad antagonista en los receptores de andrógenos. También en células que sobreexpresan AR ("células que sobreexpresan AR") los compuestos de la invención poseen de alto a completo antagonismo de AR, mientras que muestran sólo un mínimo agonismo. Los compuestos de la invención también inhiben eficazmente la proliferación de línea celular de cáncer de próstata. Por otra parte, los compuestos de la invención tienen un bajo potencial de interacciones fármaco-fármaco, el perfil de seguridad favorable y suficiente solubilidad en agua.

Los compuestos de la invención son por lo tanto particularmente útiles como medicamentos en el tratamiento de cáncer de próstata y otras condiciones y enfermedades dependientes de AR en las que se desea el antagonismo de AR.

50 Se revelan los compuestos de fórmula (I)



en donde

R₁ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro o anillo heterocíclico de 5- o 6-miembros opcionalmente sustituido;

5 R₂ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilo C₁₋₇, halo alquilo C₁₋₇, hidroxi alquilo C₁₋₇, tio alquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇;

R₃ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₇, o R₂ y R₃ juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5- o 6-miembros opcionalmente sustituido;

en donde al menos dos de R₁, R₂ y R₃ no son hidrógeno;

R₄, R₄' , R₅, R₆ y R₇ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halo alquilo C₁₋₇ o hidroxi alquilo C₁₋₇;

10 el átomo E del anillo es C o N;

la línea discontinua significa un enlace doble opcional;

A es un anillo heterocíclico de 5 -12 miembros;

B es un anillo heterocíclico de 5-miembros, en donde 1-3 de los miembros son heteroátomos seleccionados de N, O y S;

15 R₈ es hidrógeno, hidroxi, halógeno, nitro, amino, ciano, oxo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halo alquilo C₁₋₇, hidroxi alquilo C₁₋₇, ciano alquilo C₁₋₇, amino alquilo C₁₋₇, oxo alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ alquilo C₁₋₇, metilsulfonamido alquilo C₁₋₇, oxiran alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇-amino, hidroxi alquilo C₁₋₇-amino, alcoxi C₁₋₇ alquilo C₁₋₇-amino, alquilo C₁₋₇-amino alquilo C₁₋₇, hidroxi alquilo C₁₋₇-amino alquilo C₁₋₇, hidroxiimino alquilo C₁₋₇, halo alquilo C₁₋₇-hidroxi alquilo C₁₋₇, -C(O)R₁₀, -OC(O)R₁₇, -NHC(O)R₁₈ o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 - 12 miembros opcionalmente sustituido, cada grupo opcionalmente unido al anillo A por medio de un ligador alquilenos C₁₋₇;

20

R₉ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, oxo, hidroxi alquilo C₁₋₇, oxo alquilo C₁₋₇ o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 - 6 miembros opcionalmente sustituido, cada grupo opcionalmente unido al anillo A por medio de un ligador alquilenos C₁₋₇;

25 R₁₀ es hidrógeno, hidroxi, alquilo C₁₋₇, hidroxi alquilo C₁₋₇, halo alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, NR₁₁R₁₂, o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 - 12 miembros opcionalmente sustituido;

R₁₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxi alquilo C₁₋₇, amino alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ amino alquilo C₁₋₇,

R₁₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

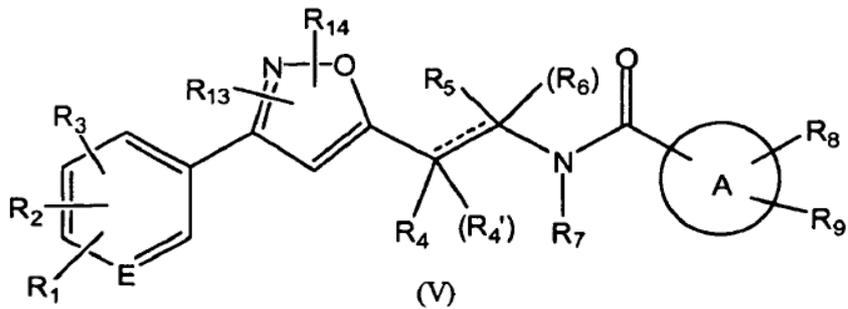
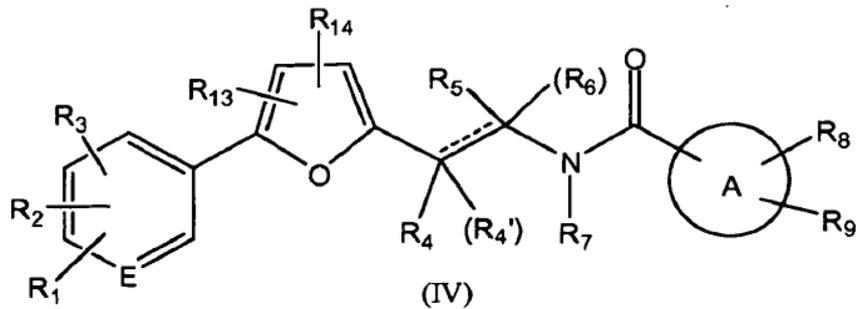
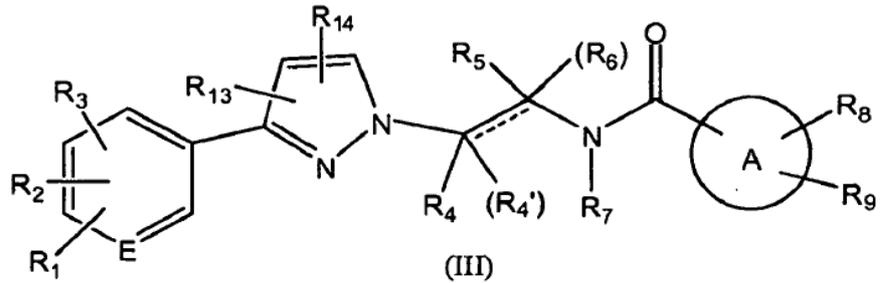
R₁₃ y R₁₄ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno, ciano o hidroxi alquilo C₁₋₇;

R₁₅ y R₁₆ son, independientemente, hidrógeno, oxo, tioxo, alquilo C₁₋₇ o ciano;

30 R₁₇ es alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, amino alquilo C₁₋₇ o alquilo C₁₋₇-amino alquilo C₁₋₇;

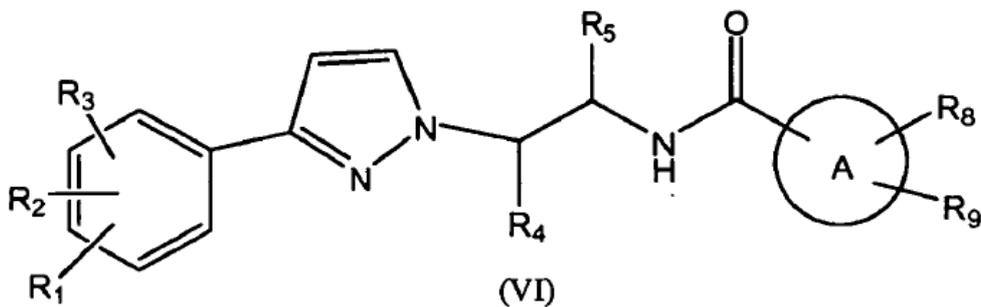
R₁₈ es alquilo C₁₋₇, amino alquilo C₁₋₇ o alquilo C₁₋₇-amino alquilo C₁₋₇; y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

La presente invención provee un compuesto que es de fórmula III, IV o V o es una sal del mismo farmacéuticamente aceptable



en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₄', R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₃, R₁₄, A y E son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

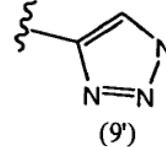
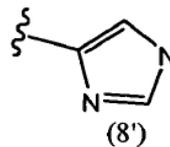
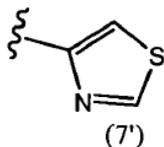
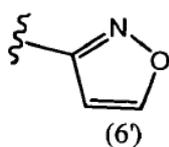
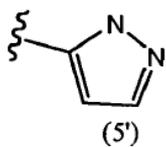
10 Una clase de compuestos preferidos son los compuestos de fórmula (VI), en donde R₁ es halógeno, metilo, ciano, nitro o trifluorometilo; R₂ es ciano, halógeno o nitro; R₃ es hidrógeno, halógeno o metilo; R₄ es hidrógeno o metilo; R₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; A, R₈, y R₉ son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

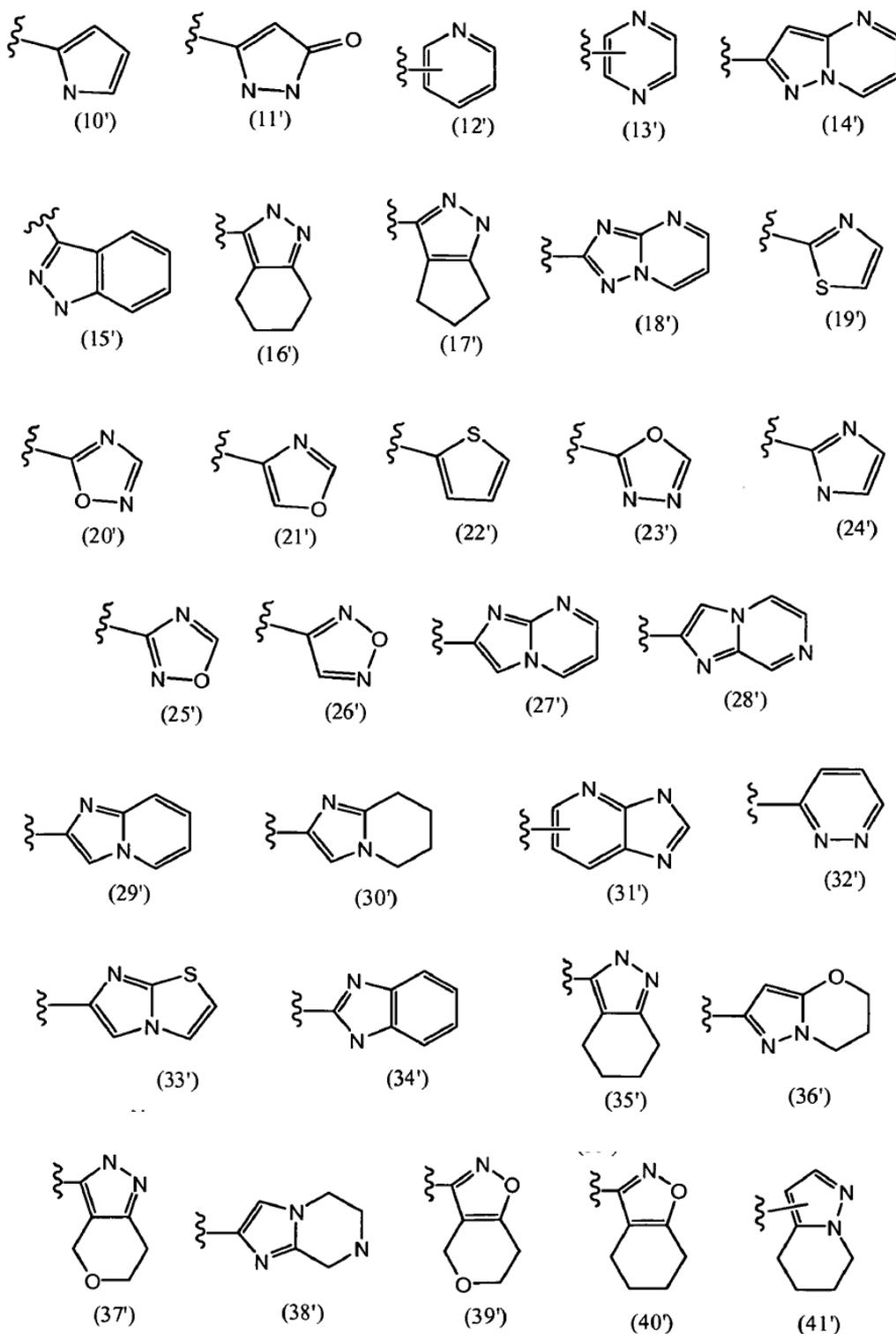


Una subclase preferida de compuestos de fórmula (VI) son los compuestos, en donde R₁ es halógeno, R₂ es ciano; R₃ es hidrógeno, halógeno o metilo; R₄ es hidrógeno, R₅ es metilo, y A, R₈, y R₉ son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

5 En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de fórmula III, IV o V como se definió anteriormente o una sal de este farmacéuticamente aceptable para utilizar en un método para la prevención o el tratamiento de un trastorno dependiente del receptor de andrógenos (AR).

En otra clase de compuestos se prefieren los compuestos de fórmula (III), (IV), (V) o (VI) en la que A es uno cualquiera de los siguientes grupos o tautómeros de los mismos:





En donde cada uno de los anillos anteriores se sustituyen por R_8 y R_9 como se definen anteriormente. Se prefieren los compuestos de fórmula (III), (IV), (V) o (VI) en donde A es uno cualquiera de los grupos (5'), (6'), (7'), (8'), (12'), (20'), (21'), (27') y (28') o tautómeros de los mismos. Una subclase de anteriores compuestos preferidos es una clase de compuestos en donde R_8 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , hidroxí alquilo C_{1-7} , halógeno, piridinilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, -C(O) R_{10} o -OC(O) R_{17} , en donde R_{10} es alquilo C_{1-7} , R_{17} es alquilo C_{1-7} , y R_9 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-7} , y en donde los grupos piridinilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, -C(O) R_{10} , o -OC(O) R_{17} pueden estar vinculados a un anillo a través del ligador alquilenilo C_{1-7} . Los compuestos preferidos de la subclase anterior son los compuestos en donde R_1 es halógeno, R_2 es ciano; R_3 es hidrógeno, halógeno o metilo; R_4 es hidrógeno, R_5 es metilo.

Incluso otra clase de compuestos preferidos son los compuestos de fórmula (III), (IV), (V) en donde el átomo del anillo E es C

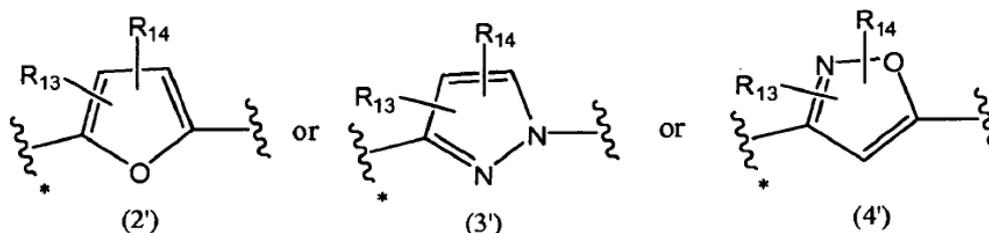
R₁ es halógeno, alquilo C₁₋₇, ciano, nitro o halo alquilo C₁₋₇,

R₂ es ciano, halógeno o nitro,

5 R₃ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₇,

A es uno cualquiera de los grupos (5'), (6'), (7'), (8'), (12'), (20'), (21'), (27') y (28') o tautómeros de los mismos,

B es un grupo de fórmula (2'), (3') o (4') sustituido por R₁₃ y R₁₄, que son hidrógeno,



Cuando el asterisco indica el punto de unión con el anillo;

10 R₄ (y R₄' si es aplicable) es hidrógeno o metilo,

R₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇,

R₆ (si es aplicable) es hidrógeno,

R₈ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxiimino alquilo C₁₋₇, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros o -C(O)R₁₀ en donde R₁₀ es alquilo C₁₋₇, y

15 R₉ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₇.

Se describe un método para el tratamiento o la prevención de condiciones dependientes del receptor de andrógenos (AR), que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (III), IV o (V). Por ejemplo, la condición dependiente de AR a ser tratada es el cáncer, particularmente el cáncer dependiente de AR, tal como cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, la alopecia androgénica y el acné. De acuerdo con una modalidad de la invención, la condición dependiente de AR a ser tratado es el cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC).

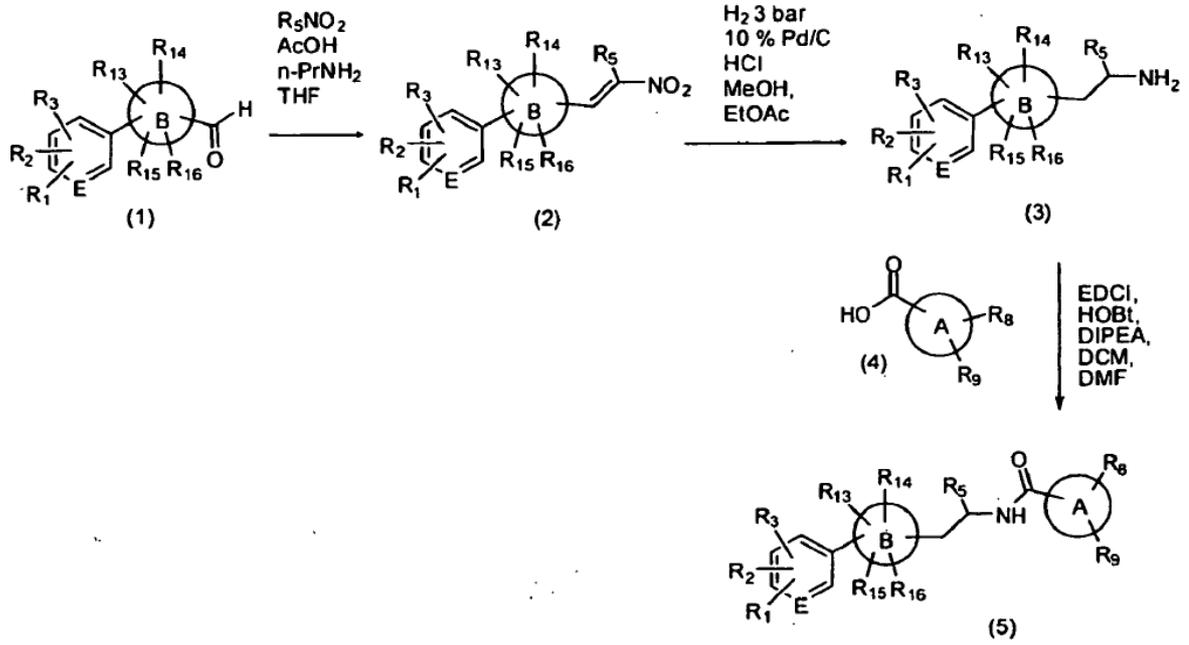
20

La presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula III, IV o V o una sal de este farmacéuticamente aceptable junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

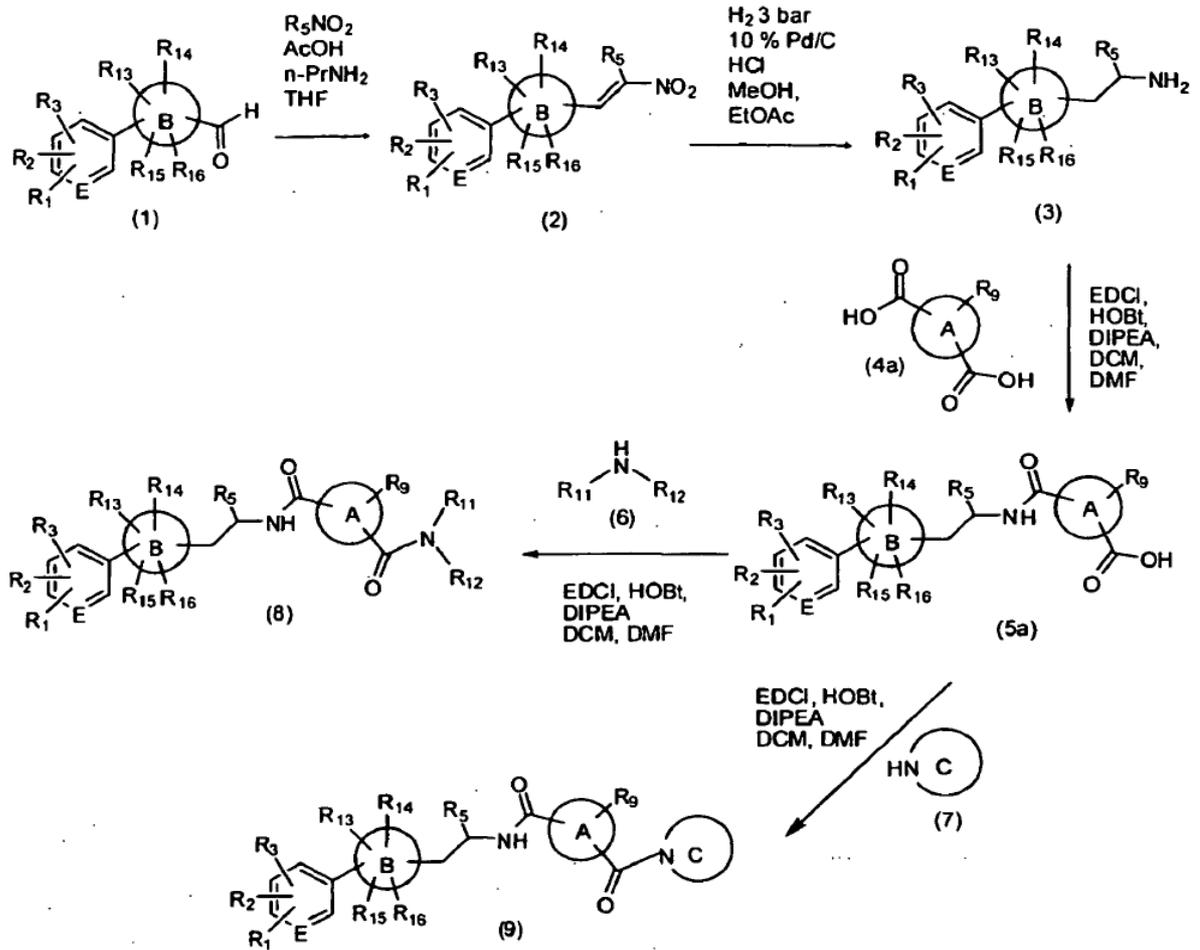
25 Los compuestos de la invención se pueden preparar por medio de una variedad de rutas sintéticas análogamente a los métodos conocidos en la literatura usando materias primas apropiadas. Por ejemplo, los compuestos de la invención dentro de la fórmula (I) en donde R₄, R₄', R₆, y R₇ son hidrógeno, y R₁, R₂, R₃, R₅, R₈, R₉, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, A, B y E son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por ejemplo, de forma análoga o de acuerdo con el Esquema de reacción 1. Algunos compuestos incluidos en la fórmula (I) se pueden obtener mediante la conversión de los grupos funcionales de los otros compuestos de fórmula (I) obtenidos de acuerdo con el Esquema 1, por medio de etapas de reacción bien conocidas tales como oxidación, reducción, hidrólisis, acilación, alquilación, amidación, animación y otros.

30



Esquema I

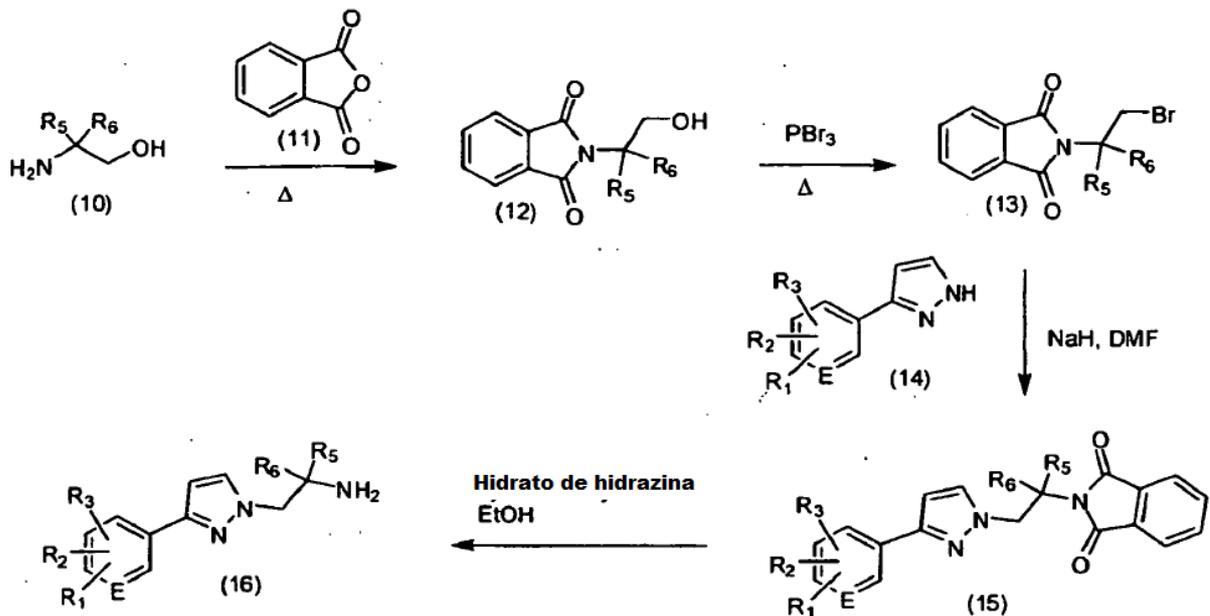
5 Los compuestos de fórmula (I) en donde R_8 es-C(O) R_{10} y R_{10} es $NR_{11}R_{12}$ o un anillo heterocíclico de 5 - 12 miembros opcionalmente sustituido unido al carbono del carbonilo a través del átomo de N del anillo se pueden preparar de forma apropiada de acuerdo con el Esquema 2 (dicho anillo heterocíclico ilustrado como "C"). $R_1, R_2, R_3, R_5, R_9, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, A, B$ y E son otra vez como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).



Esquema II

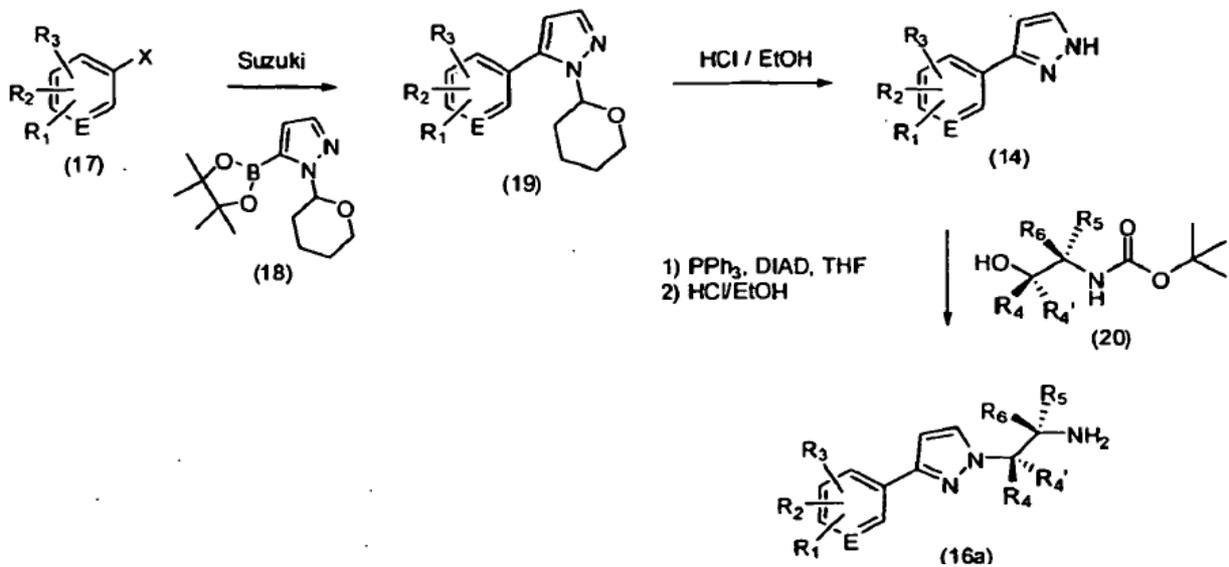
Los compuestos de fórmula (I) en donde B es un anillo de pirazol (3'), se pueden preparar apropiadamente a partir del compuesto intermedio de fórmula (16) utilizando los procedimientos del Esquema 1 o 2. El compuesto intermedio de fórmula (16) se puede preparar apropiadamente de acuerdo con el Esquema 3, en donde R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y E son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

5

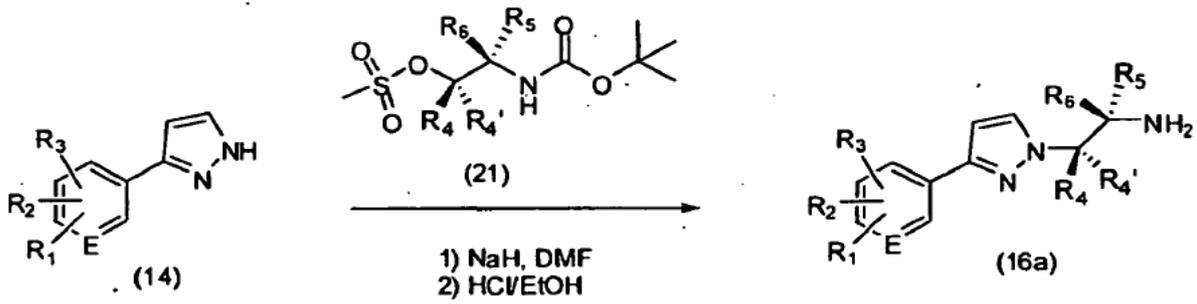


Esquema III

Los enantiómeros ópticamente activos o diastereómeros de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo se puede preparar utilizando materiales iniciales ópticamente activos apropiados. Por ejemplo, los enantiómeros ópticamente activos de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios ópticamente activos de fórmula (16a) utilizando los procedimientos del Esquema 1 o 2. El compuesto intermedio ópticamente activo de fórmula (16a) se puede preparar apropiadamente de acuerdo con el Esquema 4 o el Esquema 5, en donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_4', R_5, R_6$ y E son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I).



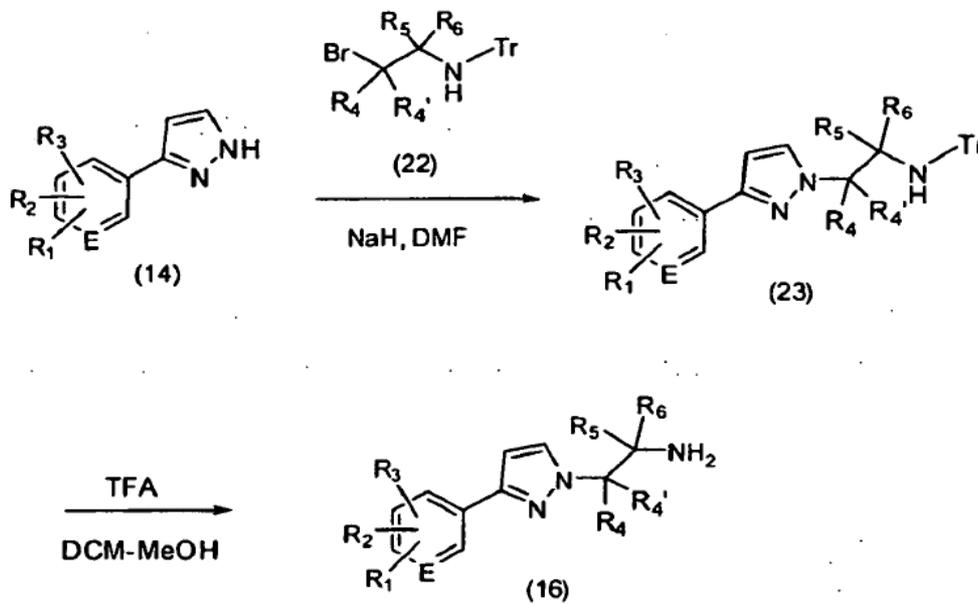
Esquema 4



Esquema 5

Alternativamente, el compuesto intermedio de fórmula (16) se puede preparar de acuerdo con el Esquema 6, en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₄', R₅, R₆ y E son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y Tr es un grupo (trifenil metil) tritilo.

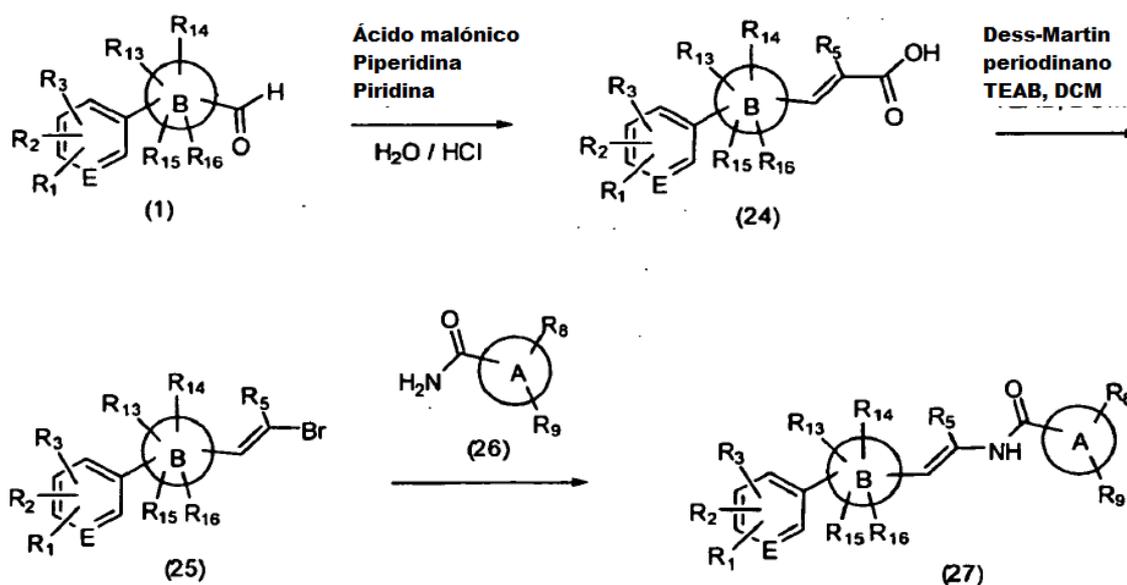
5



Esquema 6

Los compuestos de fórmula (I) que tienen el doble enlace opcional, se pueden preparar apropiadamente de acuerdo con el Esquema 7, en donde R₁, R₂, R₃, R₅, R₈, R₉, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, A, B y E son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

10



Los materiales iniciales de los esquemas anteriores están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de adición de ácido con ácidos tanto orgánicos como inorgánicos se conocen bien en el campo de los productos farmacéuticos. Los ejemplos no limitantes de estas sales incluyen cloruros, bromuros, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos, formiatos, tartratos, maleatos, citratos, benzoatos, salicilatos y ascorbatos. Los ésteres farmacéuticamente aceptables, cuando sea aplicable, se pueden preparar por métodos conocidos utilizando ácidos farmacéuticamente aceptables que son convencionales en el campo de los productos farmacéuticos y que retienen las propiedades farmacológicas de la forma libre. Los ejemplos no limitantes de estos ésteres incluyen ésteres de alcoholes alifáticos o aromáticos, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ésteres de tert-butilo. Los ésteres de fosfato y ésteres de carbonato, también están dentro del alcance de la invención.

15 Las definiciones de la fórmula III, IV y V anteriores incluyen todos los posibles isótopos y estereoisómeros de los compuestos, incluyendo los isómeros geométricos, por ejemplo, los isómeros Z y E (isómeros cis y trans), e isómeros ópticos, por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros. Además, la invención incluye en su alcance tanto los isómeros individuales como las mezclas de los mismos, por ejemplo, mezclas racémicas. Ésteres de profármacos, por ejemplo, se describen los ésteres de fosfato y los ésteres de carbonato.

20 En una modalidad, se entiende que el término "isómero" abarca los isómeros ópticos de los compuestos de la invención. Se apreciará por los expertos en la técnica que los compuestos de la presente invención contienen al menos un centro quiral. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas. Se debe entender que la presente invención abarca cualquier forma racémica u ópticamente activa, o mezclas de los mismos. En una modalidad, los compuestos de la invención son los isómeros-(R) puros. En otra modalidad, los compuestos de la invención son los isómeros-(S) puros. Los compuestos de la invención son una mezcla de los isómeros (R) y (S). En otra modalidad, los compuestos de la invención son una mezcla racémica que comprende una cantidad igual de los isómeros (R) y (S). Los compuestos de la invención pueden contener dos centros quirales. En tal caso, de acuerdo con una modalidad de la invención, los compuestos de la invención son diastereómeros puros. De acuerdo con otra modalidad de la invención, los compuestos de la invención son una mezcla de varios diastereoisómeros. Los isómeros individuales pueden obtenerse utilizando las formas isómeras correspondientes del material inicial o pueden separarse después de la preparación del compuesto final de acuerdo con métodos de separación convencionales. Para la separación de isómeros ópticos, por ejemplo, los enantiómeros o diastereómeros, a partir de la mezcla de los mismos se puede utilizar los métodos de resolución convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionada.

Los términos empleados en este documento tienen los siguientes significados:

- El término "halo" o "halógeno", como se emplea en este documento como tal o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo.
- 5 El término "alquilo C₁₋₇", como se emplea en este documento como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un radical de cadena lineal, ramificada o ciclada saturado que tiene de 1 a 7 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.
- El término "ligador alquileo C₁₋₇" significa una cadena alquilo C₁₋₇ lineal o ramificada saturada que conecta dos grupos a la vez. Ejemplos de ligador alquilo C₁₋₇ alquileo son cadenas metileno (-CH₂-) y etileno (-CH₂-CH₂-).
- 10 El término "hidroxi", como se emplea en este documento como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -OH.
- El término "ciano", como se emplea en este documento como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -CN.
- 15 El término "hidroxi alquilo C₁₋₇", como se emplea en este documento, se refiere a al menos un grupo hidroxi, tal como se define en este documento, anclado a la fracción molecular de origen a través de un grupo alquilo C₁₋₇, tal como se define en este documento. Los ejemplos representativos del hidroxi alquilo C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2,2-dihidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxipropilo, 1-metil-1-hidroxietilo, 1-metil-1-hidroxipropilo, y similares.
- 20 El término "halo alquilo C₁₋₇", como se emplea en este documento, se refiere a al menos un halógeno, como se define en este documento, anclado a la fracción molecular de origen a través de un grupo alquilo C₁₋₇, tal como se define en este documento. Los ejemplos representativos de halo alquilo C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-cloroetilo, 3-bromopropilo, y similares.
- El término "alcoxi C₁₋₇", como se emplea en este documento como tal o como parte de otro grupo, se refiere a -O-alquilo C₁₋₇ en donde alquilo C₁₋₇ es como se define en este documento. Ejemplos representativos de alcoxi C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *tert*-butoxi, y similares.
- 25 El término "tio alquilo C₁₋₇", como se emplea en este documento, se refiere a -S-alquilo C₁₋₇, en donde alquilo C₁₋₇ es como se define en este documento.
- Ejemplos representativos de tio alquilo C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a tiometil (-SCH₃), tioetil, y similares.
- El término "oxo" significa un grupo de doble enlace (= O) unido como sustituyente.
- El término "tioxo" significa un grupo de doble enlace (= S) unido como sustituyente.
- 30 El término "amino", como se emplea en este documento como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -NH₂.
- El término "acilo C₁₋₇" como se emplea en este documento por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a grupo alquilcarbonilo C₁₋₇, y ejemplos del mismo incluyen acetilo, propanoilo, isopropanoilo, butanoilo, *sec*-butanoilo, *tert*-butanoilo y pentanoilo.
- 35 El término "alquilamino C₁₋₇", como se emplea en este documento, se refiere a al menos un grupo amino, tal como se define en este documento, unido a la fracción molecular de origen a través de un grupo alquilo C₁₋₇, tal como se define en este documento. Los ejemplos representativos de alquilamino C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a, aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo, 2,2-diaminoetilo, 3-aminopropilo, 2-aminopropilo, 4-aminobutilo, 1-metil-1-aminoetilo, y similares.
- 40 El término "alquilo C₁₋₇-amino", como se emplea en este documento como tal o como parte de otro grupo, se refiere a uno o dos grupo(s) alquilo C₁₋₇, como se definen en este documento, unido a la fracción molecular de origen a través de un grupo amino, tal como se define en el este documento.
- Ejemplos representativos de alquilamino C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, y similares.
- 45 El término "alquilamino C₁₋₇- alquilo C₁₋₇", como se emplea en este documento, se refiere a grupo alquilamino C₁₋₇, como se define en este documento, unido a la fracción molecular de origen a través de un grupo alquilo C₁₋₇, como

se define en este documento. Ejemplos representativos de alquilamino C₁₋₇- alquilo C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a, *N,N*-dimetilaminometilo, *N,N*-dietilaminometilo, *N*-metilaminoetilo, *N*-metilaminopropilo, *N*-etil-*N*-metilaminometilo, y similares.

5 El término "hidroxi alquilamino C₁₋₇- alquilo C₁₋₇", como se emplea en este documento, se refiere a un grupo hidroxi alquilamino C₁₋₇; como se define en este documento, unido a la fracción molecular de origen a través de un grupo alquilo C₁₋₇, como se define en este documento. Ejemplos representativos de alquilamino C₁₋₇- alquilo C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a, *N*-hidroximetilaminoetilo, *N*-etil-*N*-hidroximetilaminometilo, y similares.

10 El término "alcoxi C₁₋₇ alquilo C₁₋₇", como se emplea en este documento, se refiere a al menos un grupo alcoxi C₁₋₇, como se define en este documento, unido a la fracción molecular de origen a través de un grupo alquilo C₁₋₇, como se define en este documento. Ejemplos representativos de alcoxi C₁₋₇ alquilo C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3,3-dimetoxipropilo, 2,4-dimetoxibutilo y similares.

El término "imino alquilo C₁₋₇", como se emplea en este documento, se refiere a al menos un grupo imino (=NH) unido a la fracción molecular de origen a través de un grupo alquilo C₁₋₇, como se define en este documento.

15 El término "hidroxiimino alquilo C₁₋₇", como se emplea en este documento, se refiere a un grupo =N-OH unido a la fracción molecular de origen a través de un grupo alquilo C₁₋₇, como se define en este documento.

20 El término "anillo heterocíclico de 5- o 6-miembros" como se emplea en este documento, se refiere a un anillo parcialmente saturado o aromático saturado con 5 o 6 átomos en el anillo, de los cuales 1-3 átomos son heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste de N, O y S. Los ejemplos representativos de un anillo heterocíclico de 5 - o 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, anillos pirazolilo, furanilo, piperazinilo, piperidinilo, piridinilo y similares.

El término "anillo carbocíclico de 5- o 6-miembros" como se emplea en este documento, se refiere a un anillo parcialmente saturado o aromático saturado con 5 o 6 átomos en el anillo que consiste de solamente átomos de carbono. Los ejemplos representativos un anillo carbocíclico de 5 - o 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, anillos de fenilo y ciclohexilo y similares.

25 El término "anillo heterocíclico de 5 - 12 miembros" como se emplea en este documento, se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente saturado o un anillo aromático con 5 a 12 átomos en el anillo, de los cuales 1-4 átomos son heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en N, O y S. Los ejemplos representativos de anillo heterocíclico de 5 - 12 miembros incluyen, pero no se limitan a, anillos pirazolilo, furanilo, piperazinilo, piperidinilo, piridinilo, morfolinilo, pirazinilo, indazolilo, imidazolilo, pirazolo [1,5-*a*] pirimidinilo, isoxazolilo y tiazolilo y similares.

30 El término "anillo carbocíclico de 5 - 12 miembros" como se emplea en este documento, se refiere a un anillo parcialmente saturado o aromático saturado con 5 a 12 átomos en el anillo que consiste de solamente átomos de carbono. Los ejemplos representativos de anillo carbocíclico de 5-12 miembros incluyen, pero no se limitan a, anillos fenilo, naftilo y de ciclohexilo y similares.

35 El término "opcionalmente sustituido" como se utiliza en este documento en conexión con varios residuos se refiere a sustituyentes de halógeno, tales como sustituyentes de flúor, cloro, bromo, yodo, o alquilo C₁₋₇, hidroxi, amino, halo alquilo C₁₋₇, hidroxi alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, acilo C_{1-C7}, alquilo C₁₋₇ amino, amino alquilo C₁₋₇, metilsulfonilo, nitro, ciano, tiol, o 5 - o anillo carbocíclico o heterocíclico de 5- o 6-miembros. Los sustituyentes preferidos son los sustituyentes de halógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxi alquilo C₁₋₇, acilo C_{1-C7}, piridinilo, morfolinilo y bencilo.

40 Los grupos "opcionalmente sustituidos" pueden contener 1 a 3, preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1 de los sustituyentes mencionados anteriormente.

Ejemplos de los compuestos preferidos de fórmula (I) incluyen

N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida;

(*S/R*)-*N*-(1-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)propan-2-il)-3-(piridin-4-il)-1 H-pirazol-5-carboxamida;

45 (*S*)-*N*-(1-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;

(*S*)-3-acetil-*N*-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoxazol-3-carboxamida;

- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoxazol-3-carboxamida;
 N-(2-(3-(3,4-dicianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 (R)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-3-(1-idroxiutil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 5 (S)-2-amino-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida;
 (R)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)-1 H-pirazol-5-carboxamida;
 (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida;
 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida;
- 10 N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 3-tert-butil-N-(1-(5-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)furan-2-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 3-tert-butil-N-(2-(5-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)furan-2-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-5-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 (S)-5-acetil-N-(1-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 15 (R)-N-(1-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1-idroxiutil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida;
 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida;
- 20 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(2-metiltiazol-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 25 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamida;
 (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-morfolinotiazol-4-carboxamida;
 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida;
 (S)-N- {1-[3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
 N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-idroxiutil)isoxazol-3-carboxamida;
- 30 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-etil-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamida;
 N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-idroxiutil)tiazol-4-carboxamida;

(R)-N-(2-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-(cianometil)tiazol-4-carboxamida;

(S)-N-{1-[3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxamida;

(S)-3-acetil-N-(2-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-1H-pirazol-5-carboxamida; o

5 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-carboxamida.

Los compuestos de la invención se pueden administrar a un paciente en cantidades terapéuticamente eficaces que oscilan por lo general de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 2000 mg, por día dependiendo de la edad, peso, grupo étnico, estado del paciente, condición que se trata, la ruta de administración y el modulador de andrógenos (AR) utilizado. Los compuestos de la invención se pueden formular en formas de dosificación utilizando los principios conocidos en la técnica. Se puede administrar a un paciente como tal o en combinación con excipientes farmacéuticos apropiados en la forma de comprimidos, gránulos, cápsulas, supositorios, emulsiones, suspensiones o soluciones. Elegir los ingredientes apropiados para la composición es una rutina para aquellos de experiencia común en la técnica. Es evidente que los portadores apropiados, disolventes, ingredientes formadores de gel, ingredientes formadores de dispersiones, antioxidantes, colores, edulcorantes, compuestos humectantes y otros ingredientes normalmente utilizados en este campo de la tecnología, también pueden ser utilizados. Las composiciones que contienen el compuesto activo pueden administrarse por vía enteral o parenteral, siendo la vía oral la vía preferida. El contenido del compuesto activo en la composición es de aproximadamente 0,5 a 100%, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 85%, por peso de la composición total.

20 La presente invención se explicará con más detalle mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos están destinados sólo para fines de ilustración y no limitan el alcance de la invención definida en las reivindicaciones.

EXPERIMENTOS

Experimento 1.

La afinidad de enlace (Ki) AR del compuesto de ensayo se midió.

25 El antagonismo de AR del compuesto de ensayo se midió como el valor de IC₅₀ (nM) para AR humano en células hAR/HEK293.

El agonismo de AR del compuesto de ensayo en las células hAR/HEK293 que sobreexpresan AR se midió como el % de la actividad de AR inducida con la testosterona a una concentración de 10 uM.

30 Se midió el valor de IC₅₀ del compuesto de ensayo para la inhibición de la proliferación de células VCAP inducida por mibolerona.

La bicalutamida se utilizó como un compuesto de referencia en las mediciones.

Métodos

Ensayo de Enlace del Receptor de Andrógenos

35 Las afinidades de enlace del receptor de andrógenos (AR) de los compuestos de ensayo se estudiaron en lisados citosólicos obtenidos a partir de próstatas ventrales de ratas castradas por el ensayo de enlace de competencia (Schilling K. and Liao S., The Prostate, 1984; 5(6):581-588). Las preparaciones de citosol y 1 nM de [3H] mibolerona se incubaron con concentraciones crecientes de compuestos de ensayo. Para determinar el enlace no específico, las incubaciones paralelas se llevaron a cabo utilizando un exceso de testosterona sin marcar. Después de la incubación, los esteroides libres y unidos se separaron mediante el tratamiento con la suspensión de carbón de vegetal cubierto con dextrán. La radiactividad unida se determinó mediante el recuento de la fracción de sobrenadante en fluido de centelleo. Se midió la radiactividad usando un contador Microbeta. Todos los puntos de datos se realizaron como cuadruplicado. Constante de disociación de [³H] mibolerona para el receptor de andrógenos de rata se determinó por medio del ensayo de enlace de saturación obtenido a partir de próstatas ventrales de ratas castradas esencialmente como se describe (Isomaa V. et al., Endocrinology, 1982; 111(3):833-843).

45

Análisis de datos

Para el análisis de la afinidad del enlace de saturación, se utilizó un sitio de unión a la ecuación (hipérbola)

$$\text{Enlace específico} = \frac{B_{\max} * X}{K_d + X}$$

donde

B_{\max} = la unión específica máxima

5 K_d = la constante de disociación de equilibrio

X = concentración de radioligando

La constante de disociación en equilibrio (K_i) se calculó utilizando la ecuación de Cheng y Prusoff:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[\text{radioligando}]}{K_d}}$$

donde

10 $[\text{radioligando}]$ = la concentración de radioligando libre

K_d = la constante de disociación del radioligando para el receptor

IC_{50} = valor de IC_{50} medido en un ensayo de enlace competitivo de radioligando

Antagonismo de AR

15 El antagonismo de los compuestos de ensayo para el AR se midió mediante el ensayo de gen indicador en células de riñón embrionario humano (HEK293) transfectadas de forma estable con un vector de expresión de codificación de AR humano de longitud completa y una construcción de gen indicador sensible a los andrógenos de luciferasa (células hAR/HEK293). Para determinar el antagonismo para hAR, las células se trataron simultáneamente con concentraciones crecientes del compuesto de ensayo y la concentración submáxima de testosterona (por lo general 0.45 nM). La concentración final de DMSO fue 1%. Todos los compuestos de ensayo fueron estudiados por triplicado. Las células se incubaron durante 24 horas antes de la medición de la actividad de luciferasa usando el Sistema de Ensayo de Luciferasa (Promega Corporation).

25 El agonismo de los compuestos de ensayo en células que sobreexpresan AR se midió mediante el ensayo de gen indicador en células HEK293 transfectadas de manera estable con un vector de expresión de codificación de longitud completa AR humana y construcción de gen indicador de luciferasa sensible a los andrógenos. Un clon que expresa altos niveles de receptor de andrógenos (5 veces más que los niveles de AR en células HEK293-AR) fue seleccionado para estudiar el agonismo en células que sobreexpresan AR. Para determinar el agonismo, las células fueron tratadas con concentraciones crecientes del compuesto de ensayo. La concentración final de DMSO fue 1%. Los compuestos de ensayo fueron estudiados por triplicado y la actividad de la luciferasa se determinó como se describe anteriormente.

30 Ensayos de proliferación celular

35 La capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir el crecimiento de células de cáncer de próstata se estudió midiendo la inhibición de la proliferación celular utilizando la línea celular de cáncer de próstata VCAP sensible a andrógenos. Las células se sembraron a una densidad de 50.000 células/pozo en una placa de 96 pozos en el medio de cultivo apropiado (RPMI-1640 libre de fenol rojo suplementado con FBS despojando de carbón al 10% y Glutamax 4 mM + 100 UI de penicilina, 100 UI de estreptomycin). Las células se dejaron adherir durante 2-3 días y se trataron posteriormente con los compuestos de ensayo en presencia de mibolerona (una concentración capaz de inducir un aumento submáximo en la proliferación celular, por lo general 0,1 nM) durante 4-5 días. La proliferación celular se midió usando ensayo de proliferación celular WST-1 (Roche).

Tabla 1. Afinidad de enlace de AR, antagonismo de AR, agonismo de AR en las células que sobreexpresan AR e inhibición de la proliferación celular VCAP

Compuesto del Ejemplo No.	Afinidad de enlace de AR Ki (nM)	Antagonismo de AR IC ₅₀ (nM)	Agonismo en células que sobreexpresan AR (%)	Inhibición de VCaP proliferación celular IC ₅₀ (nM)
8	62	606	0	1600
32	6	34	39	560
34	16	172	39	600
52	27	149	40	450
56	14	96	27	400
53	18	88	24	500
91	13	54	18	330
94	8	57	18	790
103	17	71	19	230
124	38	133	5	430
132	29	93	21	210
186	3	11	>20	310
206	12	29	>20	490
219	40	146	0	1400
222	12	33	20	250
248	31	190	7	490
249	16	42	34	320
324	25	128	16	1000
338	14	42	25	340
Bicalutamida	40	228	70	2000-3000

EJEMPLOS:

- 5 Los productos finales de los siguientes Ejemplos se prepararon como una mezcla de diastereómeros a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1.

{2-[5-(3,4-Dicloro-fenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 5-(piperazina-1-carbonil)-2H-pirazol-3- carboxílico

a) 2-(3,4-Diclorofenil)-5-((E)-2-nitrovinil)furano

Una solución agitada de ácido acético (1.4 ml, 1.46 g, 24.3 mmol) en metanol (3.5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se trató gota a gota con n-propilamina (2.0 ml, 1.42 g, 24.0 mmol). La solución de acetato de n-propilamonio resultante se agitó a 0 °C durante 5 min, a continuación se adicionó gota a gota a una solución agitada de 5-(3,4-diclorofenil)furfural (10.04 g, 41.6 mmol) en nitrometano (6.8 ml, 7.61 g, 124.7 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C, durante 30 min. A continuación, el baño de enfriamiento se suprimió, y la agitación se continuó a RT. De vez en cuando, se adicionaron 10 ml de THF cinco veces. Después de la agitación durante la noche THF se evaporó y se adicionó agua. Se filtró un sólido, se lavó con agua y heptano para producir 11.46 g de 2-(3,4-diclorofenil)-5-((E)-2-nitrovinil)furano. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.38 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.76 (1H, d), 7.95 (1H, dd), 8.03 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.31 (1H, d)

10 b) 2-[5-(3,4-Diclorofenil)furan-2-il]etilamina clorhidrato

2-(3,4-Diclorofenil)-5-((E)-2-nitrovinil)furano (5.73 g, 20.2 mmol) se disolvió en la mezcla de metanol seco (90 ml) y acetato de etilo seco (70 ml). A continuación, se adicionaron 14.3 ml de 10 % en peso de HCl-metanol y 2.4 g de paladio sobre carbón al 10%. El 2-(3,4-Diclorofenil)-5-((E)-2-nitrovinil)furano se hidrogenó a 3 atm a RT, por aproximadamente 4 h. El catalizador se suprimió por filtración a través de Celite®. La eliminación del solvente bajo presión reducida proporcionó un producto crudo que se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre sílica gel utilizando CH₂Cl₂/MeOH (98:2- 80:20) como eluyente del gradiente. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3.04 (2H, m), 3.14 (2H, m), 6.43 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.67 (2H, s), 7.93 (1H, s), 8.19 (3H, amplitud s).

15 c) Ácido 5-{2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilcarbamoyl}-1H-pirazol-3- carboxílico

El ácido 3,5-pirazoldi carboxílico monohidrato (8.02 g, 46.1 mmol) se disolvió en la mezcla de DMF seca (35 ml), DCM seca (35 ml) y DIPEA (7.9 ml). Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI, 3.37 g, 17.6 mmol), HOBT (2.28 g, 16.9 mmol), y DIPEA (3 ml, 2.23 g, 17.3 mmol) se adicionaron a RT. La solución se mezcló durante 10 min. A continuación, la 2-[5-(3,4-diclorofenil)-furan-2-il]etilamina clorhidrato (3.46 g, 11.8 mmol) disuelta en la mezcla de DCM seca (35 ml) y DIPEA (2.0 ml, 1.48 g, 11.5 mmol) se dejó caer a la solución a RT. Después de la agitación durante la noche se adicionó agua. El producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea utilizando DCM como un eluyente. El producto se trituró en metanol caliente. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2.95 (2H, t), 3.56 (2H, m), 6.33 (1H, d), 7.01 (1H, d), aproximadamente 7.03 (1H, amplitud s), 7.61 (1H, dd distorsionado), 7.63 (1H, d distorsionado), 7.83 (1H, d), aproximadamente 8.45 (1H, amplitud s), aproximadamente 14.05 (1H, amplitud s).

20 d) {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 5-(piperazina-1-carbonil)-2H-pirazol-3- carboxílico

30 El ácido 5-{2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilcarbamoyl}-1H-pirazol-3-carboxílico (0.30 g, 0.76 mmol) se disolvió en la mezcla de DMF seco (3 ml) y DCM seca (3 ml). Se adicionaron EDCI (0.22 g, 1.2 mmol), HOBT (0.16 g, 1.2 mmol), y DIPEA (0.2 ml, 0.15 g, 1.2 mmol) a RT. Después de la agitación, durante 15 min, se dejó caer a la solución piperazina (0.10 g, 1.2 mmol) en DCM seca (2 ml) a RT. A continuación la solución se agitó durante la noche. Se adicionó agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó y evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea utilizando CH₂Cl₂-MeOH como eluyente del gradiente (95:5 - 50:50). También se realizó otra purificación por medio de cromatografía instantánea utilizando CH₂Cl₂-MeOH (9:1) como un eluyente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2.94 (4H, m), 3.01 (2H, t), 3.77 (2H, q), aproximadamente 3.8 (4H, m), 6.20 (1H, d), 6.58 (1H, d), 7.02 (1H, s), 7.21 (1H, amplitud s), 7.40 (1H, d distorsionado), 7.43 (1H, dd distorsionado), 7.75 (1H, d).

40 Ejemplo 2.

{2-[5-(3,4-Diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 5-[4-(2-hidroxietil)piperidina-1-carbonil]-2H-pirazol-3-carboxílico

El compuesto base se preparó como en el Ejemplo anterior a partir del ácido 5-{2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilcarbamoyl}-1H-pirazol-3- carboxílico y 4-piperidina etanol. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea utilizando CH₂Cl₂-MeOH como eluyente del gradiente (100:0-95:5): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.27 (3H, m), 1.57 (2H, m), 1.85 (3H, m), 2.81 (1H, m), 3.01 (2H, t), aproximadamente 3.21 (1H, m), 3.76 (4H, m), aproximadamente 4.41 (1H, m), aproximadamente 4.67 (1H, m), 6.20 (1H, d), 6.59 (1H, d), 7.02 (1H, s), 7.29 (1H, amplitud s), 7.40 (1H, d distorsionado), 7.43 (1H, dd distorsionado), 7.75 (1H, d), 11.4 (1H, amplitud s).

50 Ejemplo 3.

{2-[5-(3,4-Diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 5-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3- carboxílico

El compuesto base se preparó como en el Ejemplo 1 a partir del ácido 5-{2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilcarbamoyl}-1H-pirazol-3- carboxílico y 4-hidroxipiperidina. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea utilizando CH₂Cl₂-MeOH (95:5) como un eluyente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.62 (1H, d),

1.65 (2H, m), 1.95 (2H, m), 3.00 (2H, t), aproximadamente 3.57 (2H, m), 3.77 (2H, q), aproximadamente 4.1 (3H, m), 6.20 (1H, d), 6.58 (1H, d), 7.03 (1H, s), aproximadamente 7.6 (1H, amplitud s), 7.40 (1H, d distorsionado), 7.43 (1H, dd distorsionado), 7.74 (1H, d), 11.6 (1H, amplitud s).

Ejemplo 4.

5 {2-[5-(3,4-Diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 5-[4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carbonil]-2H-pirazol-3- carboxílico

El compuesto base se preparó como en el Ejemplo 1, a partir del ácido 5-{2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilcarbamoil}-1H-pirazol-3- carboxílico y 1-(2-hidroxietil)piperazina. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea utilizando CH₂Cl₂-MeOH como eluyente del gradiente (100:0-90:10). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2.40-2.44 (6H, m), 2.95 (2H, t), aproximadamente 3.5-3.7 (6H, m), aproximadamente 3.82 (2H, m), 4.41 (1H, t), 6.33 (1H, d), 7.01 (1H, d), aproximadamente 7.05 (1H, amplitud s), 7.59 (1H, dd distorsionado), 7.63 (1H, d distorsionado), 7.84 (1H, d), aproximadamente 8.59 (1H, amplitud s), 13.9 (1H, amplitud s).

Ejemplo 5.

{2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 5-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)-2H-pirazol-3- carboxílico

15 El compuesto base se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de ácido 5-{2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilcarbamoil}-1H-pirazol-3- carboxílico y 1-acetilpiperazina. El producto crudo se trituró en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente para producir el producto. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2.15 (3H, s), 3.01 (2H, t), 3.58 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.78 (2H, q), 3.84 (4H, m), 6.21 (1H, d), 6.59 (1H, d), 7.04 (1H, s), aproximadamente 7.28 (1H, amplitud s), 7.41 (2H, m), 7.74 (1H, s), 11.35 (1H, amplitud s).

Ejemplo 6.

20 {2-[5-(3,4-Diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 5-(4-morfolin-4-ilpiperidina-1-carbonil)-2H-pirazol-3- carboxílico

El compuesto base se preparó como en el Ejemplo 1, a partir del ácido 5-{2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilcarbamoil}-1H-pirazol-3- carboxílico y 4-morfolinopiperidina. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea utilizando CH₂Cl₂-MeOH como eluyente del gradiente (100:0 - 96:4). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): aproximadamente 1.32 (2H, m), aproximadamente 1.82 (2H, m), 2.45-2.47 (5H, m), aproximadamente 2.78 (1H, m), 2.95 (2H, t), aproximadamente 3.11 (1H, m), 3.55-3.57 (6H, m), aproximadamente 4.45 (1H, m), 6.34 (1H, d), 7.02 (1H, d), aproximadamente 7.03 (1H, amplitud s), 7.59 (1H, dd distorsionado), 7.63 (1H, d distorsionado), 7.84 (1H, d), 8.6 (1H, amplitud s), 13.9 (1H, amplitud s).

Ejemplo 7.

{2-[5-(3,4-Diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 5-[4-(1-hidroxietil)piperidina-1-carbonil]-2H-pirazol-3- carboxílico

30 a) 1-(Piridin-4-il)etanol

A una solución agitada de 4-acetilpiridina (2.50 g, 20.6 mmol) en metanol (25 ml), se le adicionó en porciones borohidruro de sodio (1.56 g, 41.2 mmol). Después de la agitación durante la noche a RT, se adicionó agua y la mezcla se evaporó a sequedad con vacío. El producto se recoge con acetato de etilo. El solvente se evaporó para proveer 2.53 g del compuesto base. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.32 (3H, d), 4.69-4.75 (1H, m), 5.38 (1H, d), 7.34 (2H, d), 8.49 (2H, d).

b) 1-(Piperidin-4-il)etanol

1-(Piridin-4-il)etanol (2.53 g, 20.5 mmol) se disolvió en ácido acético (20 ml) y se hidrogena en la presencia de óxido de platino (IV) (0.19 g) a 1 atm a RT. El catalizador se suprimió por filtración a través de Celite® y el filtrado se concentró in vacuo para producir 1-(piridin-4-il)etanol crudo como una sal acetato que se trituró en acetato de etilo. La solución acuosa de la sal acetato se hizo básica (pH > 10) con hidróxido de sodio y 1-(piridin-4-il)etanol como una base se extrajo en acetato de etilo. Los extractos se concentraron con vacío. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.00 (3H, d), 0.94-1.1 (2H, m), 1.14-1.23 (1H, m), 1.44 (1H, m), 1.66 (1H, m), 2.37 (2H, m), 2.91 (2H, m), 3.30 (1H, quintet), 4.23 (1H, amplitud s).

45 c) {2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 5-[4-(1-hidroxietil)piperidina-1-carbonil]-2H-pirazol-3- carboxílico

El compuesto base se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de ácido 5-{2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilcarbamoil}-1H-pirazol-3- carboxílico y 1-(piperidin-4-il)etanol. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea utilizando CH₂Cl₂-MeOH como eluyente del gradiente (100:0 - 90:10). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.22 (3H, d), 1.30-1.41 (3H, m), 1.62 (1H, m), 1.77 (1H, m), 2.00 (1H, m), aproximadamente 2.78 (1H, m), 3.01 (2H, t), aproximadamente 3.18 (1H, m), aproximadamente 3.64 (1H, m), 3.77 (2H, q), aproximadamente 4.48 (1H, m), aproximadamente 4.75 (1H, m), 6.20 (1 H, d), 6.58 (1H, d), 7.02 (1H, s), aproximadamente 7.28 (1H, amplitud s), 7.40 (1H, d distorsionado), 7.43 (1H, dd distorsionado), 7.75 (1H, d), 11.44 (1H, amplitud s).

Ejemplo 8.

N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se preparó como en el Ejemplo 1 a partir de morfolina y ácido 5-{2-[5-(3,4-diclorofenil) furan-2-il]etilcarbamoil}-1H-pirazol-3- carboxílico. El producto crudo se purificó por cromatografía (Combi-Flash, 1^a columna sílica, eluyente: 0-10 % de MeOH/DCM; 2^a column C-18 RP, eluyente: 0-100 % de MeCN/agua) para proveer 505 mg (17 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 2.95 (t, 1H), 3.56 (q, 1H), 3.62 (br s, 6H), 3.90 (br s, 2H), 6.34 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 13.94 (s, 1 H).

Ejemplo 9.

N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se sintetizó como en el Ejemplo 1 a partir de 1-metil-piperazina y ácido 5-{2-[5-(3,4-diclorofenil) furan-2-il]etilcarbamoil}-1H-pirazol-3- carboxílico. El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílica; eluyente 0-10 % MeOH/DCM) y se cristalizó a partir de DCM/heptano para proveer 1.06 g (35 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 2.19 (s, 3H), 2.33 (br s, 4H), 2.95 (t, 2H), 3.56 (q, 2H), 3.62 (br s, 2H), 3.85 (br s, 2H), 6.34 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.07 (br s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 13.92 (s, 1 H).

Ejemplo 10.

Ácido 5-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etilcarbamoil)pirazina-2- carboxílico

Ácido pirazina-2,5-di carboxílico (0.58 g; 3.42 mmol), HOBt anhidro (0.69 g; 5.13 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato (0.98 g; 5.13 mmol) se adicionaron a 5 ml de DCM. 2-(5-(3,4-diclorofenil) furan-2-il)-etanamina clorhidrato (1.0 g; 3.42 mmol) y DIPEA (0.89 ml; 5.13 mmol) se disolvieron en 5 ml de DCM y se adicionaron gota a gota a la mezcla previa. La mezcla de reacción se agitó durante la noche después de que se adicionaron el ácido pirazina-2;5-di carboxílico (0.58 g; 1.59 mmol) y DIPEA (0.60 ml; 3.42 mmol) y la mezcla se agitó otra vez, durante 5 h. De nuevo se adicionaron HOBt anhidro (0.69 g; 5.13 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato (0.98 g; 5.13 mmol) y DIPEA (0.89 ml; 5.13 mmol) para conducir la reacción a su finalización. Después de la agitación durante la noche la mezcla se diluyó con 20 ml de DCM y se lavó con 3x10 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se utilizó como tal sin una purificación adicional.

Ejemplo 11.

N-2-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-N-5-(2-hidroxietil)-pirazina-2,5-dicarboxamida

El ácido 5-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etilcarbamoil)pirazina-2- carboxílico (0.12 g; 0.30 mmol), HOBt anhidro (0.15 g; 1.1 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato (0.085 g; 0.44 mmol) y DIPEA (0.077 ml; 0.44 mmol) se disolvieron en 2.5 ml de DCM. A esta solución de 2-amino-etanol (0.018 ml; 0.3 ml) en 2.5 ml de DCM se adicionó y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con 10 ml de DCM y se lavó con 3x5 ml agua. A continuación, las fases acuosas se extrajeron con EtOAc, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó a sequedad. El producto se purificó con cromatografía instantánea. Las fracciones combinadas proporcionaron 6 mg del producto. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 3.01 (t, 2H), 3.38-3.43 (m, 2H), 3.52-3.57 (m, 2H), 3.64-3.69 (m, 2H), 4.81 (t, 1H), 6.36 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 8.91-8.94 (t, 1H), 9.19 (d, 1H), 9.21 (d, 1H), 9.26-9.29 (t, 1 H).

Ejemplo 12.

{2-[5-(3,4-Diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico

El ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (100 mg, 0.71 mmol) se disolvió en DMF seco (2 ml). Se adicionaron EDCI (205 mg, 1.1 mmol), HOBt (145 mg, 1.1 mmol) y DIPEA (0.19 ml, 141 mg, 1.1 mmol) a RT. La solución se

agito, durante 30 min. A continuación, 2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilamina clorhidrato (313 mg, 1.1 mmol) disuelta en la mezcla de DMF seco (4 ml) y DIPEA (0.19 ml, 141 mg, 1.1 mmol) se adicionó a la solución a RT. Después de la agitación durante la noche se adicionó agua. El producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea utilizando CH₂Cl₂-MeOH como eluyente del gradiente (100:0-95:5). También se hizo otra purificación por medio de cromatografía instantánea utilizando CH₂Cl₂-MeOH como eluyente del gradiente (100:0-99.7:0.3). El producto se trituró en heptano-CH₂Cl₂ a RT. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2.26 (3H, s), 2.92 (2H, t), 3.52 (2H, m), 3.76 (3H, s), 6.31 (1H, d), 6.38 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.60 (1H, dd distorsionado), 7.64 (1H, d distorsionado), 7.83 (1H, d), 8.09 (1H, t).

10 **Ejemplo 13.**

{2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 5-furan-2-il-1-fenil-1H-pirazol-3- carboxílico

El compuesto base se preparó como en el Ejemplo 12 a partir de ácido 5-(2-furil)-1-fenil-1H-pirazol-3- carboxílico y 2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilamina clorhidrato. El producto crudo se purificó dos veces por medio de cromatografía instantánea utilizando primero CH₂Cl₂-MeOH como eluyente del gradiente (100:0-99:1). A continuación otra purificación por medio de cromatografía instantánea se realizó, utilizando como un eluyente heptano/EtOAc (8:2). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2.96 (2H, t), 3.58 (2H, m), 6.16 (1H, d), 6.34 (1H, d), 6.51 (1H, dd), 7.01 (1H, d), 7.07 (1H, s), 7.45-7.48 (2H, m), 7.54-7.56 (4H, m), 7.61 (1H, dd distorsionado), 7.73 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.49 (1H, t, *J* = 5.9 Hz).

Ejemplo 14.

20 {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 1-metil-1H-indazol-3- carboxílico

El compuesto base se preparó como en el Ejemplo 12 a partir de ácido N-metilindazol-3- carboxílico y 2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilamina clorhidrato. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea utilizando heptano/EtOAc como eluyente del gradiente (9:1-8:2). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3.00 (2H, t), 3.64 (2H, m), 4.12 (3H, s), 6.36 (1H, d), 7.01 (1H, d), 7.26 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.600 (1H, s), 7.602 (1H, s), 7.72 (1H, d), 7.83 (1H, s), 8.16 (1H, d), 8.48 (1H, t).

Ejemplo 15.

{2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 1H-imidazol-4- carboxílico

El compuesto base se preparó como en el Ejemplo 12 a partir de ácido 4-imidazol- carboxílico y 2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilamina clorhidrato. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea utilizando CH₂Cl₂/MeOH como eluyente del gradiente (100:0 - 99.6:0.4). El producto se trituró en acetato de etilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2.93 (2H, t), 3.55 (2H, m), 6.33 (1H, d), 7.01 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.63 (2H, s), 7.71 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.05 (1H, amplitud s), 12.43 (1H, amplitud s).

Ejemplo 16.

{2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida clorhidrato del ácido 2-metil-1H-imidazol-4- carboxílico

El compuesto base se preparó como en el Ejemplo 12 a partir de ácido 2-metil-1H-imidazol-4- carboxílico y 2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilamina clorhidrato. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea utilizando CH₂Cl₂/MeOH como eluyente del gradiente (100:0 - 97:3). El producto se disolvió en DCM, se adicionó acetato de etilo saturado con cloruro de hidrógeno y el producto precipitado como una sal de cloruro de hidrógeno se filtró. La recristalización a partir de MeOH/EtOAc. La sal HCl: ¹H RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄): 2.62 (3H, s), 3.02 (1H, t), 3.69 (1H, t), 6.26 (1H, d), 6.76 (1H, d), 7.49 (1H, d distorsionado), 6.53 (1H, dd distorsionado), 7.71 (1H, d), 7.82 (1H, s).

Ejemplo 17.

{2-[5-(3,4-diclorofenil)-furan-2-il]-etil}-amida del ácido 1H-indazol-3- carboxílico

a) (*E*)-2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etenamina

45 A una solución agitada de 5-(3,4-diclorofenil)furfural (1.18 g, 4.89 mmol) en ácido acético (30 ml) se le adicionó nitrometano (0.535 ml, 9.78 mmol) y acetato de amonio (1.13 g, 14.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C, durante 4.5 h. La mezcla de reacción fría se vertió sobre agua helada (30 ml) y precipitado formado de esta

manera se filtró, se lavó con agua y se secó con vacío para proveer 1.15 g (83 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 7.37 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.31 (d, 1H).

b) 2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etanamina

5 A una suspensión de hidruro litio aluminio (0.939 g, 24.8 mmol) en THF (20 ml) con atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le adicionó una solución de (*E*)-2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etanamina en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 1 h. Se adicionó algo de metanol lentamente a la mezcla seguido por la adición de agua. La mezcla se evaporó, y el residuo sólido se extrajo con EtOAc (3x). Las fracciones de EtOAc combinadas se lavaron con NaOH 2M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y purificó por cromatografía (CombiFlash; columna de sílica, eluente: 10-20 % de MeOH /DCM) para proveer 227 mg (11 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 2.74 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 6.29 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.88 (d, 1H).

c) {2-[5-(3,4-Diclorofenil)-furan-2-il]-etil}-amida del ácido 1H-indazol-3- carboxílico

15 El ácido indazol-3- carboxílico (30 mg; 0.182 mmol), DCC (56 mg, 0.273 mmol) y DMAP (2 mg) se disolvieron en DCM:DMF (1:1, 4 ml). Se adicionó 2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etanamina (46 mg, 0.182 mmol) y la mezcla de reacción se agitó, durante la noche a RT. Se adicionó DCM (30 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (3x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron y purificaron por cromatografía (columna de sílica, eluente: 1 % de MeOH/DCM) para proveer 25 mg (34 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 3.00 (t, 2H), 3.63 (q, 2H), 6.37 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 13.56 (s, 1H).

20 **Ejemplo 18.**

{2-[5-(3,4-diclorofenil)-furan-2-il]-etil}-amida del ácido 5-tert-butil-2H-pirazol-3- carboxílico

25 El compuesto base se sintetizó como en el Ejemplo 17 a partir del ácido 5-tert-butil-2H-pirazol-3- carboxílico y 2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etanamina. El producto crudo se purificó por cromatografía (columna de sílica, eluente: 3 % de MeOH/DCM) para proveer 53 mg (33 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1.27 (s, 9H), 2.97 (t, 2H), 3.54 (q, 2H), 6.33 (m, 1H), 6.39 (br s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 12.88 (s, 1H).

Ejemplo 19.

3-Tert-butil-N-(1-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) (*E*)-1-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)prop-1-en-2-amina

30 A una solución agitada de 5-(3,4-diclorofenil)furfural (1.21 g, 5.0 mmol) en ácido acético (15 ml) se le adicionó nitroetano (0.720 ml, 10.0 mmol) y acetato de amonio (1.16 g, 15.0 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó con vacío para obtener 1.38 g (93 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 2.62 (s, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.09 (d, 1H).

35 b) 1-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)propan-2-amina clorhidrato

40 A una solución de (*E*)-1-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)prop-1-en-2-amina (2.72 g, 9.12 mmol) en MeOH (135 ml); EtOAc (100 ml) y 6.5 % de HCl (g) en MeOH (32 ml) se adicionó 10 % de Pd/C (1.09 g). La mezcla se hidrogenó con presión (3.3 bar, equipo de hidrogenación Parr) durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se evaporó y purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílica, eluente: 5-20 % de MeOH/DCM) para producir 0.811 g (29 %) del compuesto base como una sal HCl. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1.21 (d, 3H), 2.90 (dd, 1H), 3.04 (dd, 1H), 3.55 (q, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.93 (m, 1H).

c) 3-Tert-butil-N-(1-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

45 El ácido 5-tert-butil-2H-pirazol-3- carboxílico (94 mg; 0.55 mmol) se disolvió en DCM: DMF (4:1, 5 ml). Se adicionó DCC (172 mg; 0.83 mmol). Se disolvió 1-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)propan-2-amina (149 mg; 0.55 mmol) en 2 ml de DCM y TEA (77 ml, 0.55 mmol) y la solución resultante se adicionó a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a RT. A continuación se adicionó DCM (50 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2x30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y purificó por cromatografía (CombiFlash, 1^a columna de sílica, eluente: 7.5-100 % EtOAc/heptano; 2^a columna de sílica, eluente: 0-5 % de MeOH/DCM) para

proveer 35 mg (15 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 1.19 (d, 3H), 1.27 (s, 9H), 2.88 (dd, 1H), 2.98 (dd, 1H), 4.33 (quintet, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 12.84 (s, 1 H).

Ejemplo 20.

5 N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

A una solución agitada del ácido 5-piridin-4-il-4H-pirazol-3 carboxílico (1.78 g, 9.42 mmol) en DCM (10 ml) se adicionó DIPEA (2.46 ml, 14.1 mmol), EDCI (2.71 g, 9.42 mmol) y HOBt (1.91, 14.1 mmol). 2-(5-(3,4-diclorofenil) furan-2-il)-etanamina clorhidrato (2.75 g, 9.42 mmol) se disolvió en DCM (15 ml) y DIPEA (1.64 ml, 9.42 mmol). La solución resultante se adicionó a la mezcla de reacción, que se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ y agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de silica, eluente 0-15 % de MeOH/DCM). El producto que contiene las fracciones se recolectó, evaporó y cristalizó a partir de DCM y se-re cristalizó a partir de 2 % de MeOH/DCM y heptano. De esta manera, se obtuvieron 1.18 g (29 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 2.97 (t, 2H), 3.59 (q, 2H), 6.35 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.84 (t, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.63 (m, 2H), 13.95 (s, 1 H).

Ejemplo 21.

3-tert-Butil-N-(2-(5-(3,4-dicianofenil)furan-2-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida

A una solución agitada de {2-[5-(3,4-dicloro-fenil)-furan-2-il]-etil}-amida del ácido 5-tert-butil-2H-pirazol-3- carboxílico del Ejemplo 18 (128 mg, 0.315 mmol) en DMF/agua (99:1, 1 ml) se le adicionó cianuro de zinc (81 mg, 0.693 mmol), S-Phos (26 mg, 0.063 mmol) y Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0.025 mmol). La mezcla de reacción se calentó por medio de un reactor de microondas a 150 °C, durante 40 min. Se adicionó NaOH 1.0 M (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporó y purificó por cromatografía (CombiFlash, 1ª columna de silica: eluente 0-100 % de EtOAc/heptano; 2ª columna C-18 RP: eluente 0-100 % de MeCN/agua) para proveer 25 mg (20 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 1.27 (s, 9H), 2.96 (t, 2H), 3.57 (q, 2H), 6.35 (br s, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.38 (d, 1H), 12.87 (br s, 1 H).

Ejemplo 22.

N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se preparó utilizando el método del Ejemplo 20 a partir de ácido 3-metil-1H-pirazol-5- carboxílico y 2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etanamina clorhidrato. El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de silica, eluente: 0-100 % de EtOAc/heptano) para obtener 301 mg (28 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 2.25 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 3.53 (q, 2H), 6.32 (d, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.16 (t, 1H), 13.86 (s, 1H).

Ejemplo 23.

35 N-(2-(5-(3,4-dicianofenil)furan-2-il)etil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se preparó como en el Ejemplo 21, pero a partir de N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida. El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, 1ª columna de silica, eluente: 0-10 % de MeOH/DCM; 2ª columna C-18 RP, eluente: 0-100 % de MeCN/agua) para obtener 45 mg (16 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 2.24 (s, 3H), 2.96 (t, 2H), 3.55 (q, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.43 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.34 (d, 1H), 12.87 (s, 1 H).

Ejemplo 24.

(S/R)-N-(1-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)propan-2-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se preparó como un racemato utilizando el método del Ejemplo 19, pero a partir del ácido 3-metil-1H-pirazol-5- carboxílico y 1-(5-(3,4-dicloro-fenil)furan-2-il)propan-2-amina clorhidrato. De esta manera, se obtuvieron 79 mg (32 %) del compuesto base. Los enantiómeros se separaron por cromatografía (SFC Minigram, Mettler Toledo) para obtener 16 mg del otro enantiómero (pureza óptica 98.8 %) (= Compuesto 24A) y 16 mg del otro (pureza óptica 98.3 %) (= Compuesto 24B). La configuración absoluta de los enantiómeros separados no se analizó.

Compuesto 24A: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 1.26 (d, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.91 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 4.52 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.41. (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 10.26 (s, 1 H).
 Compuesto 24B: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 1.26 (d, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.91 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 4.52 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.41. (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 10.31 (s, 1 H).

5 Ejemplo 25.

(S/R)-N-(1-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)propan-2-il)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se preparó como un racemato utilizando el método del Ejemplo 19, pero a partir del ácido 5-piridin-4-il-4H-pirazol-3 carboxílico y 1-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)propan-2-amina clorhidrato. De esta manera, se obtuvieron 90 mg (31 %) del compuesto base. Los enantiómeros se separaron por cromatografía (SFC Minigram, Mettler Toledo) para obtener 16 mg del otro enantiómero (pureza óptica 100 %) (= Compuesto 25A) y 11 mg del otro enantiómero (pureza óptica 100 %) (= Compuesto 25B). La configuración absoluta de los enantiómeros separados no se analizó. Compuesto 25A: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $d_6\text{-DMSO}$): δ 1.24 (d, 3H), 2.95 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 6.31 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.63 (d, 2H), 13.88 (s, 1 H).
 10 Compuesto 25B: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $d_6\text{-DMSO}$): δ 1.24 (d, 3H), 2.95 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 6.31 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.35 (s, 1 H), 7.58 (s, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.63 (d, 2H), 13.88 (s, 1 H).
 15

Ejemplo 26.

{2-[5-(3,4-diclorofenil)-furan-2-il]etil}amida del ácido 1-(piridin-2-il)-1H-imidazol-4- carboxílico

El compuesto base se sintetizó a partir de la {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 1H-imidazol-4-carboxílico del Ejemplo 15 y 2-bromopiridina mediante el método descrito por A. K. Verma et al. Tetrahedron Lett. 48 (2007) 4207. La purificación por medio de cromatografía instantánea utilizando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ como eluyente del gradiente (100:0 - 99.9:0.1) proporcionó un producto que se trituró en EtOAc a RT para producir el producto deseado. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.96 (2H, t), 3.59 (2H, m), 6.35 (1H, d), 7.03 (1H, d), 7.44 (1H, m), 7.63 (2H, s), 7.84 (1H, s), 7.95 (1H, d distorsionado), 8.05 (1H, m), 8.33 (1H, t), 8.43 (1H, d), 8.54 (1H, m), 8.64 (1H, d, $4J = 1.1$ Hz).
 20

25 Ejemplo 27.

N-(2-(3-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

a) 2-(2-(3-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)isoindolina-1,3-diona

A una suspensión fría (0 °C) de hidruro de sodio (96 mg, 2.4 mmol) en DMF (1.0 ml) se le adicionó 3-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol (0.426 g, 2.0 mmol) as una solución en DMF (2.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 45 min. A la mezcla de reacción fría (0 °C) se le adicionó N-(2-bromoetil)ftalimida (0.610 g, 2.4 mmol) como una solución en DMF (1.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. Se adicionó agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (3x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se purificó por medio de cromatografía (CombiFlash, columna RP C-18, eluyente: 0-100 % de MeCN/agua) para obtener 0.155 g (20 %) del compuesto base. $^1\text{H-RMN}$ (400MHz; $d_6\text{-DMSO}$): δ 3.98 (t, 2H), 4.26 (t, 2H), 6.74 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.82 (m, 5H).
 30
 35

b) 2-(3-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il)etanamina

A una solución agitada de 2-(2-(3-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-isoindolina-1,3-diona (155 mg, 0.40 mmol) en EtOH (4.0 ml) se le adicionó hidrato de hidrazina (0.194 ml, 4.0 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo, durante 1 h y se dejó enfriar a RT. Se adicionó agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para producir la cantidad cuantitativa del compuesto base (102 mg, 100 %). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin análisis.
 40

c) N-(2-(3-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

A una solución agitada de ácido 3-metil-1H-pirazol-5- carboxílico (104 mg, 0.83 mmol) en DCM (2.0 ml) se adicionó DIPEA (0.144 ml, 0.83 mmol), EDCI (159 mg, 0.83 mmol) y HOBt (112 mg, 0.83 mmol). Después de 10 min 2-(3-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il)etanamina (102 mg, 0.40 mmol) se adicionó a la mezcla de reacción como una solución en DCM (2.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO_3 y agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se evaporó y purificó por cromatografía (CombiFlash, 1ª columna de sílica, eluyente: 0-10 % de MeOH/DCM; 2ª columna C-18 RP, eluyente: 0-100 % de MeCN/agua) para obtener 65 mg (45 %) del compuesto base. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $d_6\text{-DMSO}$)
 45

DMSO): δ 2.24 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 4.31 (t, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 12.88 (s, 1H).

Ejemplo 28.

N-(2-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

5 a) 2-metil-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo

El compuesto base se sintetizó utilizando el método del Ejemplo 34(b), pero a partir del 4-bromo-2-metilbenzonitrilo y 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 2.60 (s, 3H), 6.69 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 10.47 (br s, 1H).

b) 4-(1-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo

10 El 2-Metil-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (0.949 g, 5.2 mmol) se hizo reaccionar con N-(2-bromoetil)ftalimida (1.58 g, 6.2 mmol) utilizando el método del Ejemplo 27(a). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílica, eluyente: 0-100 % de EtOAc/heptano) para producir 0.590 g (32 %) del compuesto base. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 2.36 (s, 3H), 3.99 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 6.76 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.83 (m, 5H).

15 c) 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo

4-(1-(2-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)etil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo (0.590 g, 1.66 mmol) se trató con hidrato de hidrazina utilizando el método del Ejemplo 27(b). De esta manera, se obtuvieron 362 mg (96 %) del compuesto base. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 2.52 (s, 3H), 2.95 (t, 2H), 4.13 (t, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.89 (m, 1H).

20 d) N-(2-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se sintetizó a partir de ácido 5-piridin-4-il-4H-pirazol-3 carboxílico (303 mg, 1.60 mmol) y 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo (362 mg, 1.60 mmol) utilizando el método del Ejemplo 34(d). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílica, eluyente: 0-20 % de MeOH/DCM) para obtener 44 mg (6 %) del compuesto base. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 2.49 (s, 3H), 3.71 (q, 2H), 4.37 (t, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.63 (m, 2H), 13.99 (s, 1H).

25 (m, 2H), 13.99 (s, 1H).

Ejemplo 29.

(S)-N-(1-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) (S)-4-(1-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)-1H-pirazol-3-il)-2-metil-benzonitrilo

30 2-Metil-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (2.35 g, 12.2 mmol) se hizo reaccionar con (S)-2-(1-bromopropan-2-il)isoindolina-1,3-diona (3.61 g, 13.5 mmol) utilizando el método del Ejemplo 27(a). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílica, eluyente: 0-100 % de EtOAc/heptano) para producir 1.15 g (25 %) del compuesto base. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 1.59 (d, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.41 (m, 1H), 4.83 (m, 2H), 6.46 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), - 7.78 (m, 2H).

35 b) (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo

(S)-4-(1-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)-1H-pirazol-3-il)-2-metil-benzonitrilo (481 mg, 1.3 mmol) se trató con hidrato de hidrazina utilizando el método del Ejemplo 27(b). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílica, eluyente: 0-20 % de MeOH/DCM) para obtener 59 mg (19 %) del compuesto base. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 0.96 (d, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.89 (m, 1H).

40 (m, 1H).

c) (S)-N-(1-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se sintetizó a partir de ácido 5-piridin-4-il-4H-pirazol-3 carboxílico (47 mg, 0.25 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo (59 mg, 0.25 mmol) utilizando el método del Ejemplo 34(d). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílica, eluyente: 0-20 % de MeOH/DCM) para

obtener 41 mg (40 %) del compuesto base. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; MeOD): δ 1.24 (d, 3H), 2.52 (s, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 8.53 (br s, 1H), 8.56 (d, 1H).

Ejemplo 30.

5 (R)-N-(1-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) (R)-2-(1-hidroxiopropan-2-il)isoindolina-1,3-diona

D-Alaninol (3.90 ml, 50 mmol) y anhídrido ftálico (7.41 g, 50 mmol) se calentaron a 160 °C, durante 30 min. A la mezcla de reacción fría se le adicionó agua helada y DCM. La fase orgánica se recolectó y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para obtener 8.75 g (85 %) del compuesto base. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 1.32 (d, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 7.84 (m, 4H).

b) (R)-2-(1-bromopropan-2-il)isoindolina-1,3-diona

(R)-2-(1-hidroxiopropan-2-il)isoindolina-1,3-diona (8.75 g, 43 mmol) y tribromuro de fósforo (2.73 ml, 29 mmol) se calentaron a 175 °C, durante 50 min. A la mezcla de reacción fría se adicionó hielo (50 ml). El precipitado así formado se filtró, se lavó con agua y se secó con vacío para obtener 11.1 g (97 %) del compuesto base. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 1.50 (d, 3H), 3.85 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 7.88 (m, 4H).

c) (R)-4-(1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil)-1H-pirazol-3-il)-2-metil-benzonitrilo

El 2-metil-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (2.23 g, 12.2 mmol) se hizo reaccionar con (R)-2-(1-bromopropan-2-il)isoindolina-1,3-diona (3.92 g, 14.6 mmol) utilizando el método del Ejemplo 27(a). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílica, eluyente: 0-100 % de EtOAc/heptano) para producir 0.753 g (17 %) del compuesto base. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin análisis.

d) (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo

(R)-4-(1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil)-1H-pirazol-3-il)-2-metil-benzonitrilo (753 mg, 2.0 mmol) se trató con hidrato de hidrazina utilizando el método del Ejemplo 27(b). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílica, eluyente: 0-20 % de MeOH/DCM) para obtener 82 mg (17 %) del compuesto base. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 0.96 (d, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.89 (m, 1H).

e) (R)-N-(1-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se sintetizó a partir de ácido 5-piridin-4-il-4H-pirazol-3 carboxílico (13 mg, 0.069 mmol) y (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo (17 mg, 0.071 mmol) utilizando el método del Ejemplo 34(d). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílica, eluyente: 0-20 % de MeOH/DCM) para obtener 19 mg (67 %) del compuesto base. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 1.17 (d, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.31 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.81 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.63 (m, 2H), 13.92 (br s, 1H).

35 Ejemplo 31.

N-(2-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se sintetizó como se utiliza en el método del Ejemplo 28(d) a partir de ácido 3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico. El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, 1ª columna de sílica, eluyente: 0-15 % MeOH/DCM; 2ª columna C-18 RP, eluyente: 0-100 % de MeCN/agua) para obtener 39 mg (42 %) del compuesto base. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 2.24 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 4.33 (t, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.79 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 12.85 (br s, 1H).

Ejemplo 32.

(S)-N-(1-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se sintetizó utilizando el método del Ejemplo 29, pero reemplazando el ácido 5-piridin-4-il-4H-pirazol-3 carboxílico con el ácido 5-(2-furil)-4H-pirazol-3- carboxílico. El producto crudo se purificó por cromatografía

(CombiFlash, columna de silica, eluente: 0-100 % de EtOAc/heptano) para obtener 39 mg (75 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 1.14 (d, 3H), 2.49 (s, 3H), 4.30 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 13.69 (s, 1H).

Ejemplo 33.

5 (R)-N-(1-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se sintetizó utilizando el método del Ejemplo 30, pero reemplazando el ácido 5-piridin-4-il-4H-pirazol-3 carboxílico con el ácido 3,5-pirazol-dicarboxílico. El ácido (R)-5-(1-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)carbamoyl-1H-pirazol-3-carboxílico obtenido de esta manera se combinó con morfolina de acuerdo con la síntesis de la {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 5-(piperazina-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico, Ejemplo 1, pero reemplazando la piperazina con morfolina. El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, 1^a columna de silica, eluente: 0-10 % de MeOH/DCM; 2^a columna C-18 RP, eluente: 0-100 % de MeCN/agua) para obtener 24 mg (45 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.25 (d, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.79 (m, 8H), 4.29 (dd, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.60 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 11.09 (s, 1H).

15 Ejemplo 34.

(S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1 H-pirazol-5-carboxamida

a) 2- Cloro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo

1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (6.5 g; 23.28 mmol) y 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (4 g; 18.48 mmol) se disolvieron en THF (65 ml). A esta mezcla, se le adicionaron bis(trifenilfosfina)paladio(II) cloruro (0.65 g; 0.92 mmol), carbonato de sodio (4.7 g; 44.3 mmol) y 18 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C, durante 2.5 h. Los solventes se destilaron a casi sequedad y se adicionó agua (48 ml). Después de 30 min de la agitación el producto precipitado se filtró y 32 ml de etanol se adicionaron a la precipitación. La suspensión se agitó, durante 15 min a RT y 30 min a -10 °C antes de la filtración para proveer 3.7 g del producto. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.63-1.54 (m, 3H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.14 (d, 1H).

b) 2- Cloro- 4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo

Se adicionó 2- cloro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (3.67 g; 12.75 mmol) a 8 ml de etanol con atmósfera de nitrógeno. Se adicionaron lentamente 15.5 ml de ~10 % HCl (g) en EtOH y la temperatura se elevó a 30 °C La mezcla se agitó durante 2 h, el precipitado se filtró y se lavó dos veces con 3 ml de agua tibia. El producto se secó a vacío a 40 °C. Rendimiento 1.97 g. ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 6.99 (t, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.99 (d, 2H), 8.15 (s, 1 H), 13.27 (s, 1H donde la mezcla se agito, durante 1 h. La temperatura a continuación se redujo a -10 °C y la mezcla se agitó otra vez, durante 30 min después de lo cual el producto se precipitó como su sal HCl y se filtró y se lavó dos veces con 2 ml de etanol. El producto se secó con vacío a +40°C. Rendimiento 2.8 g. 2-Cloro- 4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo clorhidrato (2.8 g; 11.47 mmol) se adicionó a una mezcla de 8 ml de agua y 14 ml de MeOH con atmósfera de nitrógeno. A esta se le adicionó 50 % de hidróxido de sodio (1.5 ml; 28.7 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C durante la adición. La mezcla se agito, durante 2 h, el precipitado se filtró y se lavó dos veces con 3 ml de agua tibia. El producto se secó con vacío a +40 °C. Rendimiento 1.97 g. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 6.99 (t, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.99 (d, 2H), 8.15 (s, 1 H), 13.27 (s, 1H).

40 c) (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo

2- Cloro- 4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (4.00g; 19.64 mmol), (S)-*tert*-butil-1-hidroxiopropan-2-il carbamato (3,79 g; 21.61 mmol) y trifenilfosfina se disolvieron en THF seco con atmósfera de nitrógeno y se agitó. Se adicionó gota a gota diisopropilazo-dicarboxilato (7.74 ml; 39.3 mmol) y el matraz de reacción se enfrió mediante un baño de hielo. La reacción se agitó a RT durante la noche (18 h) y se evaporaron a sequedad. Para la desprotección Boc, se adicionaron 200 ml de solución al 10 % de HCl/EtOH al residuo de evaporación, se agitó por 20 h a RT y se evaporó a sequedad. Se adicionaron 100 ml de agua al residuo de evaporación y se lavó con 3 x 120 ml de DCM para eliminar los residuos de la reacción. El pH de la fase acuosa se ajustó a ~12 por la adición de NaOH 2M, se lavó con 3 x 80 ml de DCM y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se filtró y evaporó para proveer 2.605 g del compuesto base.

50 d) (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

Se disolvieron ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.59 g; 3.84 mmol) y DIPEA (1.0 ml; 5.75 mmol) en 4 ml de DCM seca. Se adicionaron HOBt anhidro (0.78 g; 5.75 mmol) y EDCI (1.10 g; 5.75 mmol) a RT. El (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (1.00 g; 3.84 mmol) se disolvió en 4 ml de DCM y la reacción se agitó, durante la noche a RT. Se adicionaron 40 ml de DCM y la capa orgánica se lavó con 3 x 15 ml de agua. Las fases acuosas combinadas se lavaron con 2 x 20 ml de DCM. Ambas fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron a sequedad. Ambas fracciones del producto crudo se combinaron y purificaron mediante CombiFlash (2 % de MeOH en DCM). Las fracciones del producto se combinaron y evaporaron para proveer 497mg del producto. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 1.16 (d, 3H, J=6.7Hz), 2.49 (s, 3H), 4.31 (m, 2H), 4.46 (sept, 1H, J=6.7 Hz), 6.93 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.31 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.92 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.97 (d, 1H, J=8.1Hz), 8.03 (d, 1H, J=1.3Hz), 8.48 (d, 1H, J=8.5Hz), 14.16 (s, 1H).

Ejemplo 35.

N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-5-(morfolina-4-carbonil)pirazina-2-carboxamida

a) 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo

El compuesto base se preparó utilizando el método del Ejemplo 34(c) a partir de 2.3 g de 2-cloro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo clorhidrato, 1.7 ml de dipea y 1.7g de tert-butil 2-hidroxiethylcarbamatato produciendo 2.08 g del producto. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 1.56 (s, 2H), 2.97 (t, 2H), 4.13-4.17 (t, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.93-8.02 (m, 2H), 8.10 (d, 1H).

b) ácido 5-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etilcarbamoil)-pirazina-2- carboxílico

Se disolvieron el ácido pirazina-2,5-di carboxílico (0.53 g; 3.18 mmol), HOBt anhidro (0.43 g; 3.18 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato (0.61 g; 3.18 mmol) y DIPEA (0.55 ml; 3.18 mmol) en 5 ml de DCM seca. Se disolvieron 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.6 g; 2.12 mmol) y DIPEA (0.55 ml; 3.18 mmol) en 5 ml de DCM seca y se adicionaron gota a gota a la mezcla previa. La mezcla de reacción se agitó durante la noche después de lo cual se adicionaron ácido pirazina-2,5-di carboxílico (0.27 g; 1.59 mmol), HOBt anhidro (0.52 g; 3.81 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato (0.41 g; 2.12 mmol) y DIPEA (0.37 ml; 2.12 mmol) para conducir la reacción a su finalización. Después de 2.5 h la mezcla se diluyó con 20 ml de DCM. Después de la adición de 10 ml de agua, el producto se precipitó y filtró produciendo 0.42 g del producto crudo que se utilizó sin una purificación adicional.

c) N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-5-(morfolina-4-carbonil)pirazina-2-carboxamida

Se disolvieron el ácido 5-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etilcarbamoil)pirazina-2- carboxílico (0.11 g; 0.29 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato (0.083 g; 0.43 mmol), HOBt anhidro (0.058 g; 0.43 mmol), dipea (0.075 ml; 0.43 mmol) y morfolina (0.025 g; 0.29 mmol) en 5 ml de DCM seca y se agitaron durante la noche. La solución se diluyó con 10 ml de DCM y se lavó con 3 x 5 ml de agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con 2 x 5 ml de DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron a sequedad. El producto se purificó utilizando DCM/MeOH como eluyente de gradiente de la cromatografía instantánea. Rendimiento 0.06 g. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 3.45 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.69 (s, 4H), 3.76-3.80 (m, 2H), 4.42 (t, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.94-8.01 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.22-9.25 (t, 1H).

Ejemplo 36.

N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida

a) Metil 5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxilato

Se disolvieron fenilhidrazina (0.5 g; 4.62 mmol), dimetil éster del ácido acetileno carboxílico (0.66 g; 4.62 mmol) y sal piridina del ácido 4- toluenosulfónico (1.16 g; 4.62 mmol) en 7 ml de THF seco con atmósfera de nitrógeno y la solución se agitó, durante 2 h a RT después de lo cual se adicionaron 7 ml de 10 % de HCl (g) en EtOAc y la mezcla se calentó a 67 °C, durante 5 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se adicionaron 6 ml de DCM al residuo. La fase orgánica se lavó con 8 ml de agua y las fases acuosas combinadas se extrajeron con 2 x 6 ml de DCM. Las fases orgánicas combinadas una vez más se lavaron con 12 ml de agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron a sequedad para proveer 0.35 g del producto el cual se utilizó como tal sin una purificación adicional.

b) Ácido 5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3- carboxílico

El metil 5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxilato (0.35 g; 1.60 mmol) en 5 ml de solución de NaOH 2M se calentó a 60 °C, durante 2 h después de lo cual la mezcla de reacción se acidificó con 1.5 ml de HCl concentrado lo que causó que el producto forme un precipitado de color amarillo. La filtración proporcionó 0.18 g del producto. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 5.97 (s, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.74 (m, 2H).

5 c) N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida

Se adicionaron el ácido 5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico (0.05 g; 0.24 mmol), HOBt (0.049 g; 0.37 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato (0.07 g; 0.37 mmol) a 2.5 ml de DCM. A esta se le adicionó gota a gota una mezcla de 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.06 g; 0.24 mmol) y DIPEA (0.064 ml; 0.37 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche después de lo cual se adicionaron 10 ml de DCM. La mezcla se lavó con 3 x 5 ml de agua y las fases acuosas combinadas se extrajeron con 2 x 5 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron a sequedad. El producto se purificó por cromatografía instantánea utilizando DCM/MeOH como eluyente del gradiente. Las fracciones combinadas proporcionaron 18 mg del producto. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 1.23 (s, 1H), 3.65-3.70 (m, 2H), 4.37 (t, 2H), 5.83 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.31-7.35 (t, 1 H), 7.45-7.49 (t, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.85-7.89 (m, 2H), 7.94-7.96 (m, 1H), 8.09 (d, 1 H), 8.28 (m, 1 H).

Ejemplo 37.

3-Metil-N-(2-(3-(8-nitroisoquinolin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) 8-Nitro-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)isoquinolina

El compuesto base se preparó utilizando el método del Ejemplo 34(a) a partir de 0.5 g de 5-bromo-8-nitroisoquinolina. Rendimiento 0.49 g. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 1.43-1.51 (m, 3H), 1.80-1.89 (m, 2H), 2.32-2.33 (m, 1H), 3.25-3.27 (m, 1H), 3.76-3.78 (m, 1H), 5.06 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.84 (s, 1H).

b) 8-Nitro-5-(1H-pirazol-5-il)isoquinolina

El compuesto base se preparó a partir de 8-nitro-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)isoquinolina (0.49g) utilizando el método del Ejemplo 34(b). Rendimiento 0.35 g. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 6.92 (d, 1H), 8.00 (br s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.87 (br s, 1H), 9.84 (s, 1H), 13.50 (br s, 1H).

c) 2-(3-(Isoquinolin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanamina

A 0.50 g de 8-nitro-5-(1H-pirazol-5-il)isoquinolina se le adicionaron 5 ml de DMF seco y la mezcla se agitó a RT, durante 30 min. A esta se le adicionaron 0.65 g de 2-(tert-butoxicarbonilamino)etil metanosulfonato diluidos a 1.5 ml de DMF seco y la mezcla se sometió a microondas, durante 30 min a 160 °C. Después de verter la mezcla en agua, se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El producto crudo se purificó por CombiFlash (5 % de MeOH en DCM). Las fracciones del producto se combinaron y evaporaron para proveer 0.59 g de producto protegido con Boc. Para la desprotección Boc, se adicionaron 8 ml de solución al 10 % de HCl/EtOH al residuo de evaporación, se agitó a RT hasta la desaparición del material inicial por TLC. Se adicionaron 3 ml de dietileter a la mezcla y el precipitado se filtró, se lavó con dietileter y se secó para proveer 0.30 g del producto como sal HCl. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 1.57 (br s, 2H), 3.04 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 6.90 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.83 (s, 1H).

d) 3-Metil-N-(2-(3-(8-nitroisoquinolin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.

El compuesto base se preparó a partir de 2-(3-(isoquinolin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanamina (0.15 g) y ácido 3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.080g) utilizando el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento 0.15 g. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 2.25 (s, 3H), 3.75 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.82 (s, 1H), 12.90 (br s, 1H).

Ejemplo 38.

3-(Furan-2-il)-N-(2-(3-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-1 H-pirazol-5-carboxamida

45 a) 5-(2-Metoxi-4-nitrofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

El compuesto base se preparó utilizando el método del Ejemplo 34(a) a partir de 2.46 g de 1-yodo-2-metoxi-4-nitrobenceno. Rendimiento 1.88 g. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 1.41-1.63 (m, 3H), 1.80-1.87 (m, 1H), 1.90-1.98

(m, 1H), 2.26-2.38 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.80-3.85 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 5.05 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.95 (d, 1H).

b) 5-(2-Metoxi-4-nitrofenil)-1H-pirazol

5 El compuesto base se preparó a partir de 1.88 g de 5-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol utilizando el método del Ejemplo 34(b). Rendimiento 1.32 g. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 4.02 (s, 3H), 6.90 (d, 1H), 7.82-7.86 (m, 3H), 8.21 (d, 1H), 13.2 (br s, 1H).

c) 2-(3-(2-Metoxi-4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etanamina

10 El compuesto base se preparó a partir de 5-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-pirazol (1.00 g) y 2-(tert-butoxicarbonilamino) etil metanosulfonato (1.42 g) utilizando el método del Ejemplo 37(c). Rendimiento 0.24 g (como sal HCl). ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 3.32 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.47 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.88-7.93 (m, 3H), 8.12 (br s, 2H), 8.22 (d, 1H).

d) 3-(Furan-2-il)-N-(2-(3-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida

15 El compuesto base se preparó a partir de 2-(3-(2-Metoxi-4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etanamina (0.11 g) y ácido 3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5- carboxílico (0.079 g) utilizando el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento 0.11 g. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 3.71 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.39 (t, 2H), 6.57-6.68 (m, 2H), 6.85-6.89 (m, 2H), 7.76-7.93 (m, 4H), 8.15-8.22 (m, 1H), 8.53 (br s, 1H), 13.71 (br s, 1H).

Ejemplo 39.

N-(2-(3-(3-ciano-4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) 2-Nitro-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzotrilo

20 El 5-cloro-2-nitrobenzotrilo (1.5 g), 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2.74 g), PEPPSI ((1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno) (3-cloropiridil)paladio(ii) dicloruro) (0.11 g), K₂CO₃ (2.27 g) en DMF (30 ml) y agua (3 ml) se agitaron bajo argón a 90 °C, durante 2.5 h. Después de verter la mezcla a agua, este se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 5 % de NaHCO₃, agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se trituró con etanol. El precipitado se filtró y se lavó con agua. Rendimiento 1.96 g. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 1.50-1.65 (m, 3H), 1.83-1.87 (m, 1H), 1.95-1.99 (m, 1H), 2.33-2.42 (m, 1H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.95-4.00 (m, 1H), 5.34 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.54 (d, 1H).

b) 2-nitro-5-(1H-pirazol-5-il)benzotrilo

30 El compuesto base se preparó a partir de 1.96 g de 2-nitro-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzotrilo utilizando el método del Ejemplo 34(b). Rendimiento 1.40 g. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 7.10 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 13.4 (br s, 1H).

c) 5-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzotrilo

35 El compuesto base se preparó a partir de 2-nitro-5-(1H-pirazol-5-il)benzotrilo (1.00 g) y 2-(tert-butoxicarbonilamino) etil metanosulfonato (1.45 g) utilizando el método del Ejemplo 37(c). Rendimiento 0.32 g (como sal HCl). ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 3.34 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.21 (br s, 2H), 8.39 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.61 (d, 1H).

d) N-(2-(3-(3-ciano-4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

40 El compuesto base se preparó a partir de 5-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzotrilo (0.10 g) y ácido 3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5- carboxílico (0.077 g) utilizando el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento 0.21 g. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 3.75 (t, 2H), 4.41 (t, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.24-7.39 (m, 2H), 7.82-7.91 (m, 3H), 8.37-8.70 (m, 5H), 13.84 (br s, 1H).

Ejemplo 40.

N-(2-(3-(3,4-dicianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) 4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)ftalonitrilo

El compuesto base se preparó utilizando el método del Ejemplo 34(a) a partir de 2.29g 4-yodoftalonitrilo. Rendimiento 2.28 g. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 1.50-1.65 (m, 3H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.94-1.99 (m, 1H), 2.32-2.41 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.94-3.97 (m, 1H), 5.33 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.31 (d, 1H).

b) 4-(1H-pirazol-5-il)ftalonitrilo

El compuesto base se preparó a partir de 2.28 g de 4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)ftalonitrilo utilizando el método del Ejemplo 34(b). Rendimiento 1.53 g. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 7.05 (d, 1H), 7.91 (br s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H), 13.36 (br s, 1H).

c) 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)ftalonitrilo

El compuesto base se preparó a partir de 4-(1H-pirazol-5-il)ftalonitrilo (0.38g) y 2-(tert-butoxicarbonilamino) etil metanosulfonato (0.61 g) utilizando el método del Ejemplo 37(c). Rendimiento 0.050 g (como sal HCl). ¹H-RMN (400MHz; d₄-MeOH): δ 3.50 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H).

d) N-(2-(3-(3,4-dicianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se preparó a partir de 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)ftalonitrilo (0.050 g) y ácido 3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (0.042g) utilizando el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento 0.062 g. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 3.72 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.27-7.40 (m, 2H), 7.88-7.94 (m, 3H), 8.14 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.35-8.65 (m, 3H), 13.9 (br s, 1H).

Ejemplo 41.

N-(2-(3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

a) 2-(3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etanamina

Se mezclaron 5-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1H-pirazol (0.555 g, 2.53 mmol), tert-butil 2-hidroxiethylcarbamato (0.449 g, 2.79 mmol) y trifetilfosfina (0.863 g, 3.29 mmol) y THF (20 ml). Se adicionó DIAD (0.997 ml, 5.06 mmol). La mezcla se agitó, durante 3 h. Se adicionaron 10 % de EtOH/HCl (50 ml). La mezcla se agitó durante la noche. El solvente se eliminó por evaporación. Se adicionó agua (20 ml) al residuo. Esta mezcla se lavó con DCM (2 x 20 ml). Se adicionó NaOH 1M hasta que se alcanzó un pH 14 seguido por la extracción con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se mezclaron y evaporaron a sequedad. La cromatografía instantánea (gradiente de DCM:MeOH) proporcionó 97 mg del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 3.19-3.26 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.20-4.28 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.91-7.97 (m, 1H).

b) N-(2-(3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

El ácido 3-metilpirazol-5-carboxílico (70.0 mg, 0.555 mmol), HOBt (85 mg, 0.629 mmol) y PS-carbodiimida (672 mg) se pesaron en un vial de vidrio. Se adicionaron DCM (4 ml) y DMF (0.4 ml). La mezcla se agitó, durante 10 minutos. Se adicionó 2-(3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etanamina (97 mg, 0.370 mmol) y la mezcla se agitó, durante 24 h. Los sólidos se filtraron completamente. Se adicionó PS-Tris-amina (616 mg, 1.849 mmol) al filtrado. La mezcla se agitó, durante 2 h y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por medio de cromatografía instantánea (gradiente de DCM:MeOH) para proveer 46 mg del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 2:35 (s, 3H), 3.92, (m, 2H), 4.05, (s, 3H), 4.40, (t, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 9.94 (s, 1H).

Ejemplo 42.

N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoxazol-3-carboxamida

El ácido 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoxazol-3-carboxílico (57.9 mg, 0.3 mmol), HOBt (46 mg, 0.340 mmol) y PS-carbodiimida (364 mg), DCM (4 ml) y DMF (0.4 ml) se mezclaron en un vial de vidrio. La mezcla se agitó durante 10 min. Se adicionó 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (49 mg, 0.20 mmol) y la mezcla se agitó, durante 24 h. Los sólidos se filtraron completamente: se adicionó PS-tris-amina (333 mg, 1.0 mmol) al filtrado. La mezcla se agitó por 4 h y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por medio de cromatografía instantánea (gradiente de DCM:Me-OH) para proveer 16 mg del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): 3.70 δ (m, 2H),

3.91 (s, 3H), 4.38 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.94-8.00 (m, 3H), 8.10 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.86-9.13 (m, 1H).

Ejemplo 43.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoxazol-3-carboxamida

- 5 El ácido 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoxazol-3-carboxílico (57.9 mg, 0.3 mmol), HOBt (46 mg, 0.340 mmol) y PS-carbodiimida (364 mg), DCM (4 ml) y DMF (0.4 ml) se mezclaron en un vial de vidrio. La mezcla se agitó, durante 10 min. Se adicionó (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (51 mg, 0.2 mmol) y la mezcla se agitó, durante 24 h. Los sólidos se filtraron completamente. Se adicionó PS-tris-amina (333 mg, 1.0 mmol) al filtrado. La mezcla se agitó, durante 4 h y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por medio de cromatografía instantánea (gradiente de DCM:Me-OH) para proveer 12 mg del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.25 (d, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.23-4.31 (m, 1 H), 4.42-4.48 (m, 1 H), 4.55-4.66 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.79-7.94 (m, 4H), 8.07 (m, 1H).

Ejemplo 44.

(S)-N-(1-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoxazol-3-carboxamida

- 15 El ácido 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoxazol-3-carboxílico (57.9 mg, 0.3 mmol), HOBt (46 mg, 0.340 mmol) y PS-carbodiimida (364 mg), DCM (4 ml) y DMF (0.4 ml) se mezclaron en un vial de vidrio. La mezcla se agitó, durante 10 min. Se adicionó (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo (48 mg, 0.2 mmol) y la mezcla se agitó, durante 24 h. Los sólidos se filtraron completamente. Se adicionó PS-tris-amina (333 mg, 1.0 mmol) al filtrado. La mezcla se agitó, durante 4 h y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por medio de cromatografía instantánea (gradiente de DCM:Me-OH) para proveer 15 mg del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.25 (d, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.23-4.28 (m, 1H), 4.42-4.49 (m, 1 H), 4.55-4.66 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.14 (m, 1H).

Ejemplo 45.

N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-3-metilbutan-2-il)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

- 25 a) 4-(1-(2-amino-3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo

El compuesto base se preparó utilizando el método del Ejemplo 34(c) a partir de 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (0.2 g; 0.98 mmol) y tert-butil 1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilcarbamato (0.22g; 1.09 mmol). Rendimiento 22 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.02 (m, 6H), 1.71 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.97 (s, 1H).

- 30 b) N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-3-metilbutan-2-il)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se preparó utilizando el método del Ejemplo 34(d) a partir de 4-(1-(2-amino-3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.060 g; 0.21 mmol) y 5-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-ácido carboxílico (0.039 g; 0.21 mmol). El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea utilizando columna ciano y EtOAc/heptano como eluyente. Rendimiento 12 %. ¹H-RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.14 (m, 6H), 1.95 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.88 (m, 1H).

Ejemplo 46.

N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxamida

- 40 El compuesto base se preparó utilizando el método del Ejemplo 34 (d) a partir de ácido pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxílico (0.16 g; 0.97 mmol) y 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.20 g; 0.81 mmol). Rendimiento 12 %. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 3.75 (q, 2H), 4.41 (t, 2 H), 6.96 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.71 (m, 1H), 9.09 (d, 1H).

Ejemplo 47.

N-(2-(3-(4-ciano-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

- 45 a) 2-Nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo

El compuesto base se preparó a partir de 4-cloro-2-nitrobenzocitrilo (1.50 g) y 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-1H-pirazol (2.74 g) utilizando el método del Ejemplo 39(a). Rendimiento 1.75 g. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 1.57 (m, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.38-2.47 (m, 1H), 3.68-3.75 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 5.33 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.60 (d, 1H).

5 b) 2-Nitro-4-(1H-pirazol-5-il)benzocitrilo

El compuesto base se preparó a partir de 1.53 g de 2-nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzocitrilo utilizando el método del Ejemplo 34(b). Rendimiento 1.0 g. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 7.09 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.73 (d, 1H), 13.40 (br s, 1H).

c) 2-(tert-Butoxicarbonilamino)etil metanosulfonato

- 10 Se disolvieron tert-Butil N-(2-hidroxi)etil)carbamato (6.0 g), trietilamina (5.68 ml) en DCM (50 ml) y se adicionó gota a gota metanosulfonil cloruro (3.02 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla se agitó, durante 30 min a 0°C y la agitación se continuó por 2 h a RT. Se adicionó agua y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El producto se almacenó bajo nitrógeno. Rendimiento 8.64 g. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 1.39 (s, 9H), 3.16 (s, 3H), 3.23 (q, 2H), 4.16 (t, 2H), 7.04 (br s, 1H).

d) tert-Butil 2-(3-(4-ciano-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etilcarbamato

- 20 2-Nitro-4-(1H-pirazol-5-il)benzocitrilo (1.0 g), DMF (10 ml) e hidruro de sodio (60 % in oil, 0.24 g) se agitaron, durante 30 min a RT. Se adicionó 2-(tert-butoxicarbonil-amino)etil metanosulfonato (1.45 g) en DMF (3.3 ml) y la mezcla se sometió a microondas, durante 30 min a 160°C (Biotage Initiator Sixty que funciona a 2.45 GHz). Después de verter la mezcla en agua, se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El producto se trituró con IPA y se filtró. Rendimiento 0.92 g. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 1.35 (s, 9H), 3.38 (m, 2H), 4.24 (t, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.70 (d, 1H).

e) 4-(1-(2-Aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzocitrilo

- 25 A una solución de tert-butil 2-(3-(4-ciano-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etilcarbamato (0.92 g) en DCM (3 ml), se le adicionó solución al 17 % de HCl-etanol (10 ml) y la mezcla se agitó a RT hasta la desaparición del material inicial. El precipitado se filtró, se lavó con dietileter y se secó para proveer 0.70 g del producto como sal HCl. ¹H RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 3.31 (m, 2H), 4.50 (t, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.27 - 8.35 (m, 3H), 8.37 (dd, 1H), 8.73 (d, 1H).

30 f) N-(2-(3-(4-ciano-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se preparó a partir de 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzocitrilo (300 mg) y ácido 3-(piridina-2-il)-1H-pirazol-5- carboxílico (161 mg) utilizando el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento 166 mg. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 3.75 (q, 2H), 4.43 (t, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.31 (br. s, 1 H), 7.39 (m, 1H), 7.88 - 7.96 (m, 3H), 8.20 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.47 - 8.57 (m, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 13.90 (m, 1H).

35 **Ejemplo 48.**

3-acetil-N-(2-(3-(4-ciano-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida

- 40 El compuesto base se preparó a partir de 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzocitrilo (150 mg) y ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (94 mg) utilizando el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento 84 mg. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 3.30 (s, 3H), 3.71 (q, 2H), 4.39 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.27 (br. s, 1 H), 7.88 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.45 - 8.75 (m, 1H), 8.66 (d, 1H), 14.16 (s, 1H).

Ejemplo 49.

N-(2-(3-(4-ciano-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-5-metilisoxazol-3-carboxamida

- 45 El compuesto base se preparó a partir de 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzocitrilo (150 mg) y ácido 5-metilisoxazol-3- carboxílico (89 mg) utilizando el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento 9 mg. ¹H-RMN (400 MHz; d₆- DMSO): δ 2.44 (s, 3H), 3.70 (q, 2H), 4.40 (t, 2H), 6.48 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.79 (m, 1H).

Ejemplo 50.

N-(2-(3-(4-ciano-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-5-(piridin-3-il)-1 H-pirazol-3-carboxamida

- 5 El compuesto base se preparó a partir de 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzocarbonitrilo (50 mg) y ácido 3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (44 mg) utilizando el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento 27 mg. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 3.74 (m, 2H), 4.42 (t, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.17 - 7.28 (m, 1 H), 7.50 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.05 - 8.20 (m, 2H), 8.31 - 8.42 (m, 1H), 8.52 - 8.59 (m, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.92 - 9.04 (m, 1H), 13.79 (s, 1H).

Ejemplo 51.

3-acetil-N-(2-(3-(3,4-dicianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida

- 10 El compuesto base se preparó a partir de 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-ftalonitrilo (50 mg) y ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (34 mg) utilizando el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento 43 mg. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 2.49 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 4.37 (t, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.63 (br s, 1H), 14.05 (br s, 1H).

Ejemplo 52.

N-(2-(3-(3,4-dicianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

- 15 El compuesto base se preparó a partir de 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-ftalonitrilo (50 mg) y ácido 3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (42 mg) utilizando el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento 39 mg. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 3.73 (q, 2H), 4.40 (t, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.11 - 8.16 (m, 2H), 8.30 (dd, 1H), 8.40 - 8.58 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 13.78 (br s, 1H).

Ejemplo 53.

- 20 N-(2-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

- 25 El compuesto base se preparó utilizando el método del Ejemplo 31, utilizando el ácido 5-piridin-3-il-4H-pirazol-3-carboxílico (0.46 g; 2.43 mmol), 4-(1-(2-amino-etil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzocarbonitrilo (0.50 g; 2.21 mmol), HOBt (0.45 g; 3.31 mmol), EDCI (0.64 g; 3.31 mmol) y 0.58 ml (3.31 mmol) de DIPEA como materiales iniciales. Después del tratamiento, el producto se precipitó a partir de DCM para proveer 0.56g (64 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 3.67-3.76 (m, 2H), 4.33-4.41 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.74-7.82 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.88 (amplitud s, 1H), 8.10-8.18 (m, 1H), 8.44-8.58 (m, 2H), 9.00 (amplitud s, 1H), 13.82 (s, 1H).

Ejemplo 54.

3-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida

- 30 Se disolvieron ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.469 g; 3.04 mmol) y 0.8 ml de DIPEA en 3 ml de DCM seca con nitrógeno. Se adicionaron HOBt (0.616g; 4.56 mmol) y EDCI (0.874g; 4.56 mmol). Se adicionó 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzocarbonitrilo (0.75g; 3.04 mmol) en 4.5 ml de DCM y se agitó durante la noche a RT. Se adicionaron 60 ml de DCM y se lavaron con 3 x 17 ml de agua. Las fases acuosas combinadas se lavaron con 2 x 30 ml de DCM. Todos los lavados con DCM se combinaron y secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron. El producto se purificó por trituración en 2 ml de EtOH para proveer el compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 2.49 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.94, (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.64 (amplitud s, 1H), 14.19 (s, 1H).

Ejemplo 55.

(*R*)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1 H-pirazol-5-carboxamida

a) (*R*)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzocarbonitrilo

- 40 El compuesto base se preparó con la reacción Mitsunobu utilizando el método del Ejemplo 3(c) a partir de 2-cloro-4-(1H-pirazol-5-il)-benzocarbonitrilo (2.00g, 9.82 mmol) y (*R*)-*tert*-butil 1-hidroxipropan-2-ilcarbamato (1.893g, 10.80 mmol). Después de la eliminación de Boc y el tratamiento, se obtuvieron 0.434g (17 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 0.97 (d, 3H), 2.96 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.92-8.00 (m, 2H), 8.11 (d, 1H).

b) (*R*)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

5 El compuesto base se preparó utilizando el método del Ejemplo 34(d). (*R*)-4-(1-(2-amino-propil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (1.00 g, 3.84 mmol), ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.591 g; 3.84 mmol), 1.0 ml de DIPEA se disolvieron en 3 ml de DCM seca con nitrógeno. Se adicionaron HOBt (0.777 g; 5.75 mmol) y EDCI (1.103 g; 5.75 mmol) y la reacción se agitó a RT durante la noche. El producto crudo (576 mg) se cristalizó a partir de 4 ml de EtOH para obtener 164 mg (11%) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 1.16 (d, 3H), 2.49 (s, 3H), 4.34-4.38 (m, 2H), 4.40-4.53 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.85-8.09 (m, 3H), 8.48 (amplitud s, 1H), 14.15 (s, 1H).

Ejemplo 56.

10 N-((*S*)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida

15 (*S*)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (100 mg; 0.25 mmol) y 5ml de EtOH se pusieron en un matraz de reacción y se adicionó lentamente borohidruro de sodio (19 mg; 0.5 mmol) como suspensión de EtOH. La reacción se agitó durante la noche hasta la finalización. Se adicionaron gota a gota 0.5 ml de agua y 1 ml de 0.5M HCl. La solución se evaporó a sequedad, se adicionaron 20 ml de DCM y se lavaron con 10 ml de NaHCO₃ 1 M y 10 ml de agua seguido por el secado sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y evaporación se obtuvieron 76 mg (76 %) del compuesto base puro. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 1.11 (d, 3H), 1.38 (d, 3H), 4.22-4.48 (m, 3H), 4.74-4.84 (m, 1H), 4.41 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.92-8.05 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 13.04 (s, 1H).

Ejemplo 57.

20 (*S*)-2-amino-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida

25 El compuesto se preparó utilizando el método del Ejemplo 34(d). Como materiales iniciales se utilizaron (*S*)-4-(1-(2-amino-propil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (1.00 g; 3.84 mmol), ácido 2-amino-tiazol-4- carboxílico (0.66 g; 4.66 mmol), 1.00 ml de DIPEA, HOBt (0.26 g; 1.9 mmol) y EDCI (1.10 g; 5.75 mmol). La purificación por medio de la cristalización isopropanol:tolueno proporcionó 0.93 g (63 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 1.10 (d, 3H), 4.22-4.45 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 7.04 (amplitud s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.08 (s, 1H).

Ejemplo 58.

(*R*)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) (*R*)-4-(1-(2-aminobutil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo clorhidrato

30 La reacción de Mitsunobu se llevó a cabo como se describe en el Ejemplo 3(c) utilizando 2-cloro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (0.60 g, 2.95 mmol) y (*R*)-*tert*-butil 1-hidroxibutan-2-ilcarbamato (0.61 g, 3.24 mmol) como materiales iniciales. Después del tratamiento se obtuvieron 0.249 g (31 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 0.91 (t, 3H), 1.22 (d, 3H), 3.33 (amplitud s, NH₂HCl superposición con agua) 3.99 (dd, 1H), 4.12 (dd, 1H), 4.44-4.86 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.92-7.99 (m, 2H), 8.11 (d, 1H).

35 b) (*R*)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

40 El compuesto se preparó utilizando el método del Ejemplo 34(d). La reacción se llevó a cabo en 4 ml de DCM a RT durante la noche utilizando (*R*)-4-(1-(2-amino-butil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.249 g; 0.91 mmol), ácido 3-acetil-1H-pirazol-5- carboxílico (0.140 g; 0.91 mmol), 0.24 ml de DIPEA, HOBt (0.184g; 1.36 mmol) y EDCI (0.261 g; 1.36 mmol) como materiales iniciales. La purificación se realizó, mediante la trituración con EtOH. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 0.90 (t, 3H), 1.42-1.67 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 4.19-4.42 (m, 3H), 6.91 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.85-8.07 (m, 3H), 8.38 (d, 1H), 14.14 (s, 1H).

Ejemplo 59.

(*R*)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida

45 El compuesto base se preparó utilizando el método del Ejemplo 54 pero a partir del ácido 1,3-tiazol-4- carboxílico (149 mg; 1.51 mmol) y (*S*)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (300 mg; 1.51 mmol). El producto crudo se purificó por trituración con EtOH para obtener 84 mg (20 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d₆-

DMSO): δ 1.12 (d, 3H), 4.30-4.53 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.95-8.04 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.23 (d, 1H).

Ejemplo 60.

5 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1 H-pirazol-5-carboxamida

a) (S)-5-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoil)-1H-pirazol-3-ácido carboxílico

10 El compuesto base se preparó utilizando el método del Ejemplo 54 pero a partir del ácido 3,5-pirazoldicarboxílico monohidrato (0.60 g; 3.84 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (1.0 g; 3.84 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílica, eluente: 0-100 % de MeOH/DCM) para obtener 29 mg (36 %) del compuesto base. $^1\text{H-RMN}$ (400MHz; d_6 -DMSO): δ 1.14 (s, 3H), 4.30-4.50 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.85-8.05 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.35-8.65 (m, 1H), 14.06 (s, 1H), 14.24 (s, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida

15 Se disolvieron 1-metilpiperazina (126 mg; 1.25 mmol) y ácido (S)-5-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-fenil)- H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoil)-1H-pirazol-3- carboxílico (50 mg; 1.25 mmol), HOBt (254 mg; 1.88 mmol), DIPEA (0.33 ml; 1.88 mmol) y EDCI (361mg; 1.88 mmol) en 15 ml de DCM y se agitaron a RT durante la noche. Se adicionaron 50 ml de DCM y se lavaron con 3 x 15 ml de agua. Las fases acuosas combinadas se lavaron con 2 x 20 mol de DCM, todas las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre Na_2SO_4 . El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílica, eluente: 0-20 % de MeOH/DCM) para obtener 75 mg (12%) del compuesto base. $^1\text{H-RMN}$ (400MHz; d_1 - CDCl_3): δ 3.90-3.96 (m, 2H), 4.41 (t, 2H), 6.51-6.53 (m, 1 H), 6.61 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.48-7.50 (m, 2H), 7.61 (amplitud s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 10.45 (amplitud s, 1H).

Ejemplo 61.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

25 El compuesto base se preparó utilizando el método del Ejemplo 54 pero a partir del ácido 5-piridin-3-il-4H-pirazol-3-carboxílico (181 mg; 0.96 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (250 mg; 0.96 mmol). El producto se precipitó a partir de DCM durante el tratamiento y después de la filtración y el secado se obtuvieron 110 mg (27 %) del compuesto base puro. $^1\text{H-RMN}$ (400MHz; d_6 -DMSO): δ 1.17 (s, 3H), 4.20-4.60 (m, 3H), 7.05-7.36 (m, 1 H), 7.40-7.65 (m, 1H), 7.80-8.60 (m, 7H), 8.85-9.07 (m, 1H), 13.76 (s, 1H).

Ejemplo 62.

30 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida

35 El compuesto base se preparó utilizando el método del Ejemplo 54 pero a partir del ácido tiazol-4- carboxílico (50 mg; 0.38 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (100 mg; 0.38 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílica C18, eluente: 0-100 % de ACN/agua) para obtener 63 mg (44 %) del compuesto base. $^1\text{H-RMN}$ (400MHz; d_6 -DMSO): δ 1.12 (d, 3H), 4.30-4.52 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.95-8.04 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.22 (d, 1H).

Ejemplo 63.

N-(1-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-il)-3-(furan-2-il)-1 H-pirazol-5-carboxamida

a) 2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoindolina-1,3-diona

40 Se calentaron la 2-amino-2-metil-1-propanol (4.46 g, 50 mmol) y anhídrido ftálico (7.41 g, 50 mmol) a 170 °C, durante 30 minutos. Se adicionó agua con hielo a la mezcla de reacción fría y a continuación la mezcla se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (columna: sílica, eluente: 0-10 % de MeOH en DCM) para obtener 3.611 g (33 %) del compuesto base. LC-MS: $M+1=220$.

b) 4-(1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo

Se disolvieron la 2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoindolina-1,3-diona (1.10 g; 5 mmol) y 2-metil-4-(1H-pirazol-3-il)benzocitrilo (0.366 g; 2.0 mmol) en 5 ml de THF con atmósfera de nitrógeno. Se adicionaron trifenilfosfina (1.05 g; 4.0 mmol) y DIAD (0.79 ml; 4.0 mmol) y la reacción se agitó a RT durante el fin de semana. Adicionalmente, se adicionaron trifenilfosfina (0.525 g; 2.0 mmol) y DIAD (0.39 ml; 2.0 mmol) y la mezcla se agitó a RT, durante 2 días y a continuación se sometieron a reflujo durante 2 horas. El solvente se evaporó, se adicionaron 50 ml de agua y la mezcla se lavó con 3 x 50 ml de DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó a sequedad. La mezcla cruda se purificó dos veces mediante CombiFlash (columna: sílica, eluyente 0-100% de EtOAc en heptano) para obtener 125 mg (16 %) del producto base. ¹H-RMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.56 (s, 6H), 2.60 (s, 3H), 4.2-4.38 (m, 2H), 6.50 (d, 1H), 7.33-7.87 (m, 8H).

10 c) 4-(1-(2-amino-2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzocitrilo

4-(1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzocitrilo (0.125 g; 0.33 mmol) e hidrato de hidrazina (65 %) (0.16 ml; 3.3 mmol) se agitaron en 2 ml de EtOH y se sometieron a reflujo, durante 30 min y luego por 2 días a RT. El solvente se evaporó, se adicionaron 5 ml de agua y la mezcla se lavó con 3 x 10 ml de 2 % de MeOH/DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó a sequedad. La reacción fue incompleta y se cargaron las mismas cantidades de reactivos y 5 gotas de DMF. La reacción se sometió a reflujo sin progreso y se volvió a extraer como antes para obtener 80 mg de la mezcla del producto que contiene 21 % del compuesto base basándose en el análisis LC-MS.

d) N-(1-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-il)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se preparó utilizando el método del Ejemplo 54 pero a partir del ácido 5-(2-furil)-4H-pirazol-3-carboxílico (56 mg; 0.32 mmol) y 4-(1-(2-amino-2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzocitrilo (80 mg; 0.32 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílica-C18, eluyente: 0-100 % de ACN/agua) para obtener 16 mg del producto que además se purificó, mediante HPLC preparativa (Waters Deltaprep 4000, SymmPrep 56.2, 25-80% de ACN/AcONH₄) para obtener 5.3 mg del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d1-CDCl₃): δ 1.52 (s, 6H), 2.54 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.52 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 10.31 (amplitud s, 1H).

Ejemplo 64.

N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se preparó utilizando el método del Ejemplo 54 pero a partir del ácido 5-(2-furil)-4H-pirazol-3-carboxílico (36 mg; 0.20 mmol) y 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzocitrilo (50 mg; 0.20 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílica, eluyente: 0-100 % de MeOH/DCM) para obtener 29 mg (36 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d1-CDCl₃): δ 3.90-3.96 (m, 2H), 4.41 (t, 2H), 6.51-6.53 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.48-7.50 (m, 2H), 7.61 (amplitud s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 10.45 (amplitud s, 1H).

Ejemplo 65.

35 N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(piridin-2-il)-1 H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se preparó utilizando el método del Ejemplo 53 pero a partir del ácido 5-piridin-2-il-4H-pirazol-3-carboxílico (38 mg; 0.20 mmol) y 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzocitrilo (50 mg; 0.20 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílica, eluyente: 0-100 % de MeOH/DCM) para obtener 19 mg (23 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 3.70-3.74 (m, 2H), 4.38 (t, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.23-7.40 (m, 2H), 7.82-8.02 (m, 5H), 8.09 (s, 1H), 8.48, (amplitud s, 1H), 8.62 (d, 1H), 13.89 (amplitud s, 1H).

Ejemplo 66.

3-acetil-N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se preparó utilizando el método del Ejemplo 20 pero a partir del ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (215mg; 1.37mmol) y 2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etanamina clorhidrato (400 mg; 1.37 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílica, eluyente: 0-100 % de EtOAc/heptano) para obtener 267 mg (50 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 2.50 (s, 3H - superposición con DMSO), 2.93 (t, 2H), 3.54-3.60 (m, 2H), 6.33 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 8.65 (amplitud s, 1H), 14.21 (s, 1H).

Ejemplo 67.

(E/Z)-N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-(1-(hidroxiimino)-etil)-1 H-pirazol-5-carboxamida

3-acetil-N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-1 H-pirazol-5-carboxamida (40 mg; 0.10 mmol) se disolvió en 5 ml de EtOH. Se adicionaron NaAc anhidro (10 mg; 0.12 mmol) e hidroxilamina clorhidrato (8.5 mg; 0.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 3 días hasta que se completa. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disuelve en 10 ml de EtOAc y se lavó 2 x 2 ml de agua. Después del secado con Na₂SO₄ y de la evaporación se obtuvieron 34 mg (82 %) del compuesto base como una mezcla de isómeros E y Z (1H-RMN/~1:1). ¹H-RMN (400 MHz; d1-CDCl₃): δ 2.23/2.26 (s, 3H), 2.98-3.05 (m, 2H), 3.72-3.82 (m, 2H), 6.19-6.32 (m, 1H), 6.57-6.62 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.00/7.05 (s, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H), 7.80/7.86 (t, 1H), 13.86 (s, 1H).

Ejemplo 68.

10 N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-(1-(2-hidroxietilamino)-etil)-1H-pirazol-5-carboxamida

Se disolvieron 3-acetil-N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida (78 mg; 0.20 mmol) y 2-aminoetanol (10 mg; 0.17 mmol) en 5 ml de tolueno seco y 5 ml de THF seco y se agitó por 6.5 h a 75°C con atmósfera de nitrógeno y luego durante la noche a RT. Se adicionó tetrahidroborato de sodio (18.8 mg; 0.50 mmol), se agitó por 3 días a RT y luego 4.5 h a 75 °C. Se adicionaron 10 mg de tetrahidroborato de sodio y la mezcla se calentó, durante 5h a 50°C para completar la reacción. Se adicionaron 0.1 ml de agua a 0 °C y se ajustó el pH a 1 con HCl 1 M. La solución se evaporó a sequedad, se adicionaron 15 ml de DCM y la mezcla se lavó con 10 ml de agua. El pH se ajustó a 12 con NaOH 1 M y se adicionaron 15 ml de DCM. Después del secado con Na₂SO₄ el compuesto se purificó por cromatografía (CombiFlash, Silica columna, 2.5-10 % de MeOH/DCM) para obtener 19 mg (26 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d1-CDCl₃): δ 1.43 (d, 3H), 2.55-2.70 (m, 1H), 2.74-2.85 (m, 1H), 2.97 (t, 2H), 3.60-3.76 (m, 4H), 4.02-4.12 (m, 1H), 6.16 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.33-7.41 (m, 3H), 7.67 (d, 1H).

Ejemplo 69.

N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se aisló como un producto secundario en la preparación de N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-(1-(2-hidroxietilamino)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida mediante una reducción directa del material inicial 3-acetil-N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida. Después de la purificación por cromatografía (Combi-Flash, Columna de sílica, 2.5-10 % de MeOH/DCM), se obtuvieron 21 mg (32 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 1.38 (d, 3H), 2.93 (t, 2H), 3.54 (q, 2H), 4.70-4.85 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.55-7.68 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.19 (amplitud s, 1H), 13.03 (s, 1H).

Ejemplo 70.

30 N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxamida

El compuesto base se preparó utilizando el método del Ejemplo 20 pero a partir del ácido pirazolo[1,5-a]pirimidina carboxílico (82 mg; 0.5 mmol) y 2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etanamina clorhidrato (146 mg; 0.5 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílica, eluyente: 0-20 % DCM/MeOH) para obtener 107 mg del compuesto base. El producto además se purificó por trituración en tolueno para proveer 55 mg de producto puro (27 %). ¹H-RMN (400 MHz; d1-CDCl₃): δ 3.06 (t, 2H), 3.83 (m, 2H), 6.233 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.57-8.60 (m, 1H).

Ejemplo 71.

N-(2-(3-(5-cloro-6-cianopiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)etil)-5-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

a) 3-amino-5-bromopicolinonitrilo

40 Se adicionó polvo de hierro (5.0 g, 90 mmol) a una solución de 5-bromo-3-nitropiridina-2-carbonitrilo (4.56 g, 20 mmol) en ácido acético glacial (125 ml). La suspensión se agitó, durante 2 h a 80 °C. La mezcla fría se filtró a través de un tapón pequeño de Celite y se lavó con EtOAc. Los solventes se evaporaron, el residuo se disolvió en EtOAc y se neutralizó con K₂CO₃ acuoso al 20 %. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂O₄ anhidro, se filtró y evaporó. El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (elución del gradiente, DCM-MeOH). Las fracciones del producto se combinaron y evaporaron para producir 1.67 g del producto. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 6.55 (s, 2H), 7.46 (d, 1H, J= 2.0 Hz), 7.94 (d, 1H, J= 1.9 Hz).

b) 5-bromo-3-cloropicolinonitrilo

Se adicionó nitrito de sodio (0.7 g, 10.15 mmol) a una suspensión fría de 3-amino-5-bromopicolinonitrilo (1.67 g, 8.43 g) en ácido clorhídrico al 37 % (14 ml, 169 mmol) y agua (4.5 ml) y se agitó por 1h a 0-5 °C. Se adicionó polvo de cobre (0.134 g, 2.11 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo, durante 1h: La mezcla se enfrió, se apagó con agua helada y se basificó con NaOH al 48 %. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó para proveer 1.21 g del producto. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 8.75 (d, 1H, J= 1.9 Hz), 8.90 (d, 1H, J= 1.9 Hz).

c) 3-cloro-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)picolinonitrilo

Se disolvieron el 5-bromo-3-cloropiconilonitrilo (1.68 g, 7.73 mmol) y 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) 1-H-pirazol (2.47 g, 8.88 mmol) en éter dimetílico del etilenglicol (25 ml) con atmósfera de nitrógeno. Se adicionaron bis(trifenilfosfina)paladio cloruro (0.38 g, 0.541 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (7.73 ml, 15.45 ml) y la mezcla se agitó con atmósfera de nitrógeno a 80 °C, durante 3.5 h. Los solventes se evaporaron y el residuo se trató con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó. El producto crudo se purificó mediante trituración con EtOAc para proveer 1.11 g del producto. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.52-1.63 (m, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 5.39 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.87 (d, 1H).

d) 3-cloro-5-(1H-pirazol-5-il)picolinonitrilo

Se adicionó cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (1.1 ml, 4.40 mmol) a una solución de 3-cloro-5-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-il)-1H-pirazol-5-il)picolinonitrilo (1.1 g, 3.81 mmol) en etanol absoluto (15 ml) y se agitó a RT, durante 3 h. Los solventes se evaporaron y se adicionó agua al residuo. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó para proveer 0.796 g del producto. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 7.10 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.17 (d, 1H), 13.4 (bs, 1H).

e) 3-cloro-5-(1-(2-tritilamino)etil)1-H-pirazol-3-il)pivolinonitrilo

El 3-cloro-5-(1H-pirazol-5-il)picolinonitrilo (0.34 g, 1.662 mmol) se adicionó a una suspensión fría (0-5 °C) de 60 % hidruro de sodio en aceite mineral (0.116 g, 2.91 mmol, se lavó con heptano) en DMF seco (8 ml) y se agitó a RT, durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0-5 °C y una solución de 2-bromo-N-tritiletanamina (1.00 g, 2.73 mmol, preparada como en EP 435749) en DMF seco (4 ml) se adicionó gradualmente y se agitó a RT, durante 3 h. La mezcla se filtró, se adicionaron agua y EtOAc al filtrado y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y evaporaron. El producto crudo se purificó mediante trituración con heptano-EtOAc para proveer 0.56 g del producto. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 2.38 (m, 2H), 2.97 (t, 1H), 4.29 (t, 2H), 7.1-7.3 (m, 16H), 7.98 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 9.13 (d, 1H).

f) 5-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-3-cloropiconilonitrilo

Se adicionó TFA (3.0 ml, 40.4 mmol) a una solución fría de 3-cloro-5-(1-(2-tritilamino)etil)1-H-pirazol-3-il)pivolinonitrilo (0.475 g, 0.969 mmol) en DCM-MeOH (1:1, 6 ml). La mezcla se agitó a RT, durante 48 h después de lo cual los solventes se evaporaron. Se adicionaron agua y éter y las fases se separaron. La fase acuosa se basificó con NaOH 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó para proveer 0.187 g de producto. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 2.97 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 9.13 (d, 1H).

g) N-(2-(3-(5-cloro-6-cianopiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)etil)-5-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

Se adicionaron hidrato de HOBt (67 mg, 0.437 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato (84 mg, 0.436 mmol) y DIPEA (0.19 ml, 1.09 mmol) a una solución de ácido 5-piridin-3-il-4H-pirazol-3-carboxílico en DCM (6 ml) y se agitó a RT, durante 15 min. Se adicionó 5-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-3-cloro-piconilonitrilo y la agitación continuó, durante la noche. El solvente se evaporó, se adicionó agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó para proveer 94 mg del producto. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 3.73 (q, 2H), 4.41 (t, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.13 (bs, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.99 (bs, 1H), 9.13 (d, 1H), 13.8 (bs, 1H).

Ejemplo 72.

3-Tert-butil-N-(1-(5-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)furan-2-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) (E)-2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(2-nitroprop-1-enil)furano

5 Se adicionó (E)-2-(2-bromovinil)-5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)furano (0.501 g, 1.378 mmol) en tolueno (2.4 ml) a una mezcla de yoduro de cobre (I) (0.014 g, 0.069 mmol), carbonato de potasio (0.381 g, 2.756 mmol), picolinamida (0.202 g, 1.654 mmol) y N,N'-dimetiletileno diamina (0.0149 ml, 0.0138 mmol) con nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a reflujo, durante 7.5 h y se dejó enfriar a RT. A continuación, se filtró a través de una capa de sílica y la torta de filtrado se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó a sequedad y purificó con CombiFlash utilizando heptano-DCM como sistema eluyente proporcionando 0.046 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 6.54 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.61-7.70 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.99-8.02 (m, 1H), 8.04-8.09 (m, 2H), 8.13 (m, 1H), 8.74 (m, 1H), 11.20 (d, 1H).

d) (E)-N-(2-(5-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)furan-2-il)vinil)-picolinamida

10 Se trató (E)-N-(2-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)furan-2-il)vinil)picolin-amida (0.046 g, 0.012 mmol) con cianuro de zinc (0.041 g, 0.026 mmol), S-Phos (0.010 g, 0.002 mmol) y Pd2(dba)3 (0.009 g, 0.001 mmol) utilizando el método del Ejemplo 72(d). La purificación TLC preparativa proporcionó 0.011 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 6.63 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.68-7.76 (m, 2H), 8.05-8.21 (m, 5H), 8.75 (d, 1H), 11.26 (d, 1H).

Ejemplo 74.

15 3-tert-butil-N-(2-(5-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)furan-2-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) 3-tert-butil-N-(2-(furan-2-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida

20 Se adicionó 2-(furan-2-il)etanamina (0.81 g, 7.30 mmol) a una solución premezclada (10 min) del ácido 3-tert-butil-1Hpirazol-5- carboxílico (0.61 g, 3.60 mmol), DCC (1.51 g, 7.30 mmol) y HOBt (0.99 g, 7.30 mmol) en solución de DCM:DMF (10 ml, 2:9, v/v). Después de la agitación, durante 15 h a RT la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se lavó dos veces con agua, se evaporó a sequedad y purificó con CombiFlash para producir 0.36 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.27 (s, 9H), 2.84 (t, 2H), 3.46 (m, 2H), 6.17 (m, 1H), 6.35 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 12.89 (m, 1H).

b) 3-tert-butil-N-(2-(5-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)furan-2-il)etil)-1 H-pirazol-5-carboxamida

25 Se adicionó 4-amino-2-cloro-3-metilbenzotrilo (0.200 g, 1.20 mmol) a una solución de agua (2 ml) y HCl conc. (2 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente, se calentó a 80 °C, durante 15 min y luego se enfrió a -10 °C. Se disolvió nitrito de sodio (0.091 g, 1.32 mmol) en 0.5 ml de agua y se adicionaron gota a gota a la mezcla de reacción fría. Después de 40 min, la mezcla se filtró y la 3-tert-butil-N-(2-(furan-2-il)-etil)-1H-pirazol-5-carboxamida (0.345 g, 1.32 mmol) disuelta en acetona (3 ml) se adicionó al filtrado. A continuación, una solución de cloruro de hierro (II) tetra hidrato en agua (3 ml) se adicionó poco a poco y la mezcla se agito, durante 15 h a RT. Se adicionó agua (25 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado y agua y se secaron con Na₂SO₄, se filtró y evaporó a sequedad. La purificación CombiFlash proporcionó 0.013 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.34 (s, 9H), 3.03 (t, 2H), 3.77 (m, 2H), 6.28 (d, 1H), 6.62 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.65 (d, 1H).

Ejemplo 75.

35 (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-metoxitiazol-2-carboxamida

a) Etil 5-metoxitiazol-2-carboxilato

40 Una mezcla de etil 2-(2-metoxi-2-oxoetilamino)-2-oxoacetato (1.00 g, 5.29 mmol) y pentasulfuro de fósforo (1.29 g, 5.82 mmol) en cloroformo (20 ml) se agitó a 60 °C, durante 7 h. A la mezcla de reacción fría se le adicionó DCM (100 ml) y la mezcla se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo de la evaporación se disolvió en MeCN seco (10 ml) y se adicionó pentóxido de fósforo (0.75 g, 5.29 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo, durante 4.5 h. A la mezcla de reacción fría se adicionó agua (35 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para proveer el producto crudo, el cual se purificó dos veces mediante CombiFlash (1^a columna: sílica, eluyente: 0-100 % de EtOAc en heptano; 2^a columna: C-18, eluyente: 0-100 % de MeCN en agua) para producir 73 mg (7 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.42 (t, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.43 (q, 2H), 7.30 (s, 1H).

b) ácido 5-metoxitiazol-2- carboxílico

A una solución de etil 5-metoxitiazol-2-carboxilato (73 mg, 0.39 mmol) en THF (1 ml), se le adicionó solución de LiOH 1 M (0.78 ml, 0.78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 1 h. La reacción se apagó mediante la adición de solución de HCl 1M hasta que el pH fue aproximadamente 5. Los solventes se evaporaron y el compuesto

base crudo obtenido de esta manera se utilizó sin purificación. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 3.88 (s, 3H), 7.12 (s, 1H).

c) (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-metoxitiazol-2-carboxamida

5 (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (86 mg, 0.33 mmol) se combinó con ácido 5-metoxitiazol-2-carboxílico (90 mg, 0.40 mmol) utilizando el método del Ejemplo 34(d). El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (columna: silica, eluente: 0-10 % de MeOH en DCM) para producir 12 mg (9 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.23 (d, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.26 (dd, 1H), 4.40-4.46 (m, 1H), 4.49-4.59 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.10 (amplitud d, 1H) superposición con 8.13 (d, 1H).

Ejemplo 76.

10 N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-5-(piridin-3-il)-1 H-pirazol-3-carboxamida

15 El compuesto base se preparó a partir de 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.361 g, 1.463 mmol), El ácido 5-piridin-3-il-4H-pirazol-3-carboxílico (0.305 g, 1.610 mmol), DIPEA (0.382 ml, 2.195 mmol), HOBt (0.297 g, 2.195 mmol) y EDCI (0.421 g, 2.195 mmol) utilizando el método del Ejemplo 75(b) proporcionando 0.022 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 3.71 (m, 2H), 4.38 (t, 2H), 6.97 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.40-8.71 (m, 2H), 8.98 (m, 1H), 13.82 (m, 1H).

Ejemplo 77.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-3-carboxamida

a) ácido 5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-3-carboxílico

20 Se disolvió etil 5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-3-carboxilato (0.436 g, 2.189 mmol) en metanol (20 ml). Se adicionó una solución de carbonato de cesio (1.426 g, 4.38 mmol) en 20 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó a RT, durante 18 h. Los solventes se evaporaron y el residuo se recogió con una mezcla de acetato de etilo y agua, se ajustó el pH a 2.5 con solución de ácido cítrico al 10 % y las capas se separaron. Se extrajo la capa acuosa tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron proporcionando 0.246 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.49 (s, 6H), 5.75 (m, 1H), 6.60 (s, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-3-carboxamida

30 Se disolvieron ácido 5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-3-carboxílico (0.088 g, 0.515 mmol) y DIPEA (0.090 ml, 0.515 mmol) en 5 ml de DCM seca. Se adicionaron HOBt anhidro (0.070 g, 0.515 mmol), y EDCI (0.099 g, 0.515 mmol). Después de la agitación a RT, durante 30 min se adicionó el (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.112 g, 0.430 mmol) disuelto en 1 ml de DMF seco a la mezcla de reacción. Después de la agitación durante la noche a RT una mezcla de ácido 5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-3-carboxílico (0.088 g, 0.515 mmol), DIPEA (0.090 ml, 0.515 mmol), HOBt anhidro (0.070 g, 0.515 mmol) y EDCI (0.099 g, 0.515 mmol) disuelto en 5 ml de DCM seca se adicionó a la mezcla de reacción. Después de 3 h los solventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante Combiflash utilizando MeOH en DCM como un eluente. Las fracciones del producto se combinaron y evaporaron para proveer 58 mg del producto. ¹H-RMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.23 (d, 3H), 1.65 (s, 6H), 4.26 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.07 (d, 1H).

Ejemplo 78.

(S)-5-acetil-N-(1-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

40 a) 2,6-difluoro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo

45 El compuesto base se preparó a partir de 4-bromo-2,6-difluorobenzonitrilo (2.5 g, 11.47 mmol) y 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (3.51 g, 12.61 mmol) utilizando el método del Ejemplo 34(a) produciendo 3.61 g de compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.52-1.67 (m, 3H), 1.81-1.87 (m, 1H), 1.95-1.99 (m, 1H), 2.33-2.41 (m, 1H), 3.59-3.65 (m, 1H), 3.94-3.98 (m, 1H), 5.36-5.39 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.66 (d, 1H).

b) 2,6-difluoro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo

El compuesto base se preparó a partir de 2,6-difluoro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1 H-pirazol-5-il)benzocitrilo (3.32 g, 11.48 mmol) utilizando el método del Ejemplo 34(b) proporcionando 2.38 g del producto. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 7.04 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 13.37 (s, 1H).

c) (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobenzonitrilo

- 5 El compuesto base se preparó a partir de 2,6-difluoro-4-(1H-pirazol-5-il)-benzocitrilo (1.39 g, 6.78 mmol) y (S)-tert-butil 1-hidroxipropan-2-ilcarbamato (1.423 g, 8.12 mmol), trifenilfosfina (2.129 g, 8.12 mmol) y DIAD (1.578 ml, 8.12 mmol) utilizando el método del Ejemplo 34(c) proporcionando 0.70 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 0.95 (d, 3H), 3.22 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.88 (d, 1H).

d) (S)-5-acetil-N-(1-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1 H-pirazol-3-carboxamida

- 10 El compuesto base se preparó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1-H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobenzonitrilo (0.7 g, 2.67 mmol), ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.494 g, 3.20 mmol), HOBt (0.433 g, 3.20 mmol), DIPEA (0.558 ml, 3.20 mmol) y EDCI (0.614 g, 3.20 mmol) utilizando el método del Ejemplo 34(d) produciendo 0.29 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.17 (m, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 8.44 (m, 1H), 14.15 (m, 1H).

15 **Ejemplo 79.**

N-(2-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-5-(piridin-3-il)-1 H-pirazol-3-carboxamida

a) 4-(1-(2-aminoetil)-1 H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobenzonitrilo

- 20 El compuesto base se preparó a partir de 2,6-difluoro-4-(1H-pirazol-5-il)-benzocitrilo (1.50 g, 7.31 mmol) y tert-butil N-(2-hidroxietil)carbamato (0.96 ml, 6.09 mmol), trifenilfosfina (1.918 g, 7.31 mmol) y DIAD (1.200 ml, 6.09 mmol) utilizando el método del Ejemplo 34 (c) proporcionando 0.30 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.60 (m, 2H), 2.94 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.88 (d, 1H).

b) N-(2-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1 H-pirazol-1-il)etil)-5-(piridin-3-il)-1 H-pirazol-3-carboxamida

- 25 El compuesto base se preparó a partir de 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobenzonitrilo (0.3 g, 0.773 mmol), ácido 5-piridin-3-il-4H-pirazol-3- carboxílico (0.161 g, 0.851 mmol), DIPEA (0.202 ml, 1.160 mmol), HOBt (0.157 g, 1.160 mmol) y EDCI (0.222 g, 1.160 mmol) utilizando el método del Ejemplo 34(d) proporcionando 0.06 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 3.70 (t, 2H), 4.39 (t, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.88 (d, 1H).

Ejemplo 80.

5-(1H-imidazol-4-il)-1-metil-N-(2-(3-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-1 H-pirazol-1-il)etil)-1 H-pirazol-3-carboxamida

- 30 a) 5-(4-Nitro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1 pirazol

- 35 El compuesto base se preparó a partir de 5-bromo-2-nitrobenzotrifluoruro (5 g, 18.52 mmol) y 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (5.67 g, 20.37 mmol) utilizando el método del Ejemplo 34(a). La reacción proporcionó 3.90 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.49-1.68 (m, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.99 (d, 1H), 5.31 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.32 (d, 1H).

b) 5-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-1 H-pirazol

El compuesto base se preparó a partir de 5-(4-Nitro-3-(trifluorometil)-fenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1Hpirazol (2.693 g, 7.89 mmol) utilizando el método del Ejemplo 34(b) proporcionando 1.69 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 7.08 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 13.45 (m, 1H).

- 40 c) 2-(3-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)etanamina

El compuesto base se preparó a partir de 5-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol (1.69 g, 6.57 mmol) y tert-butil 2-hidroxietilcarbamato (1.059 g, 6.57 mmol) utilizando el método del Ejemplo 34(c) para producir 1.24 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 3.33 (m, 2H), 4.53 (t, 2H), 7.13 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.38 (m, 1H), 13.45 (m, 1H).

d) 5-(1H-imidazol-4-il)-1-metil-N-(2-(3-(4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-3-carboxamida

5 El compuesto base se preparó a partir de 2-(3-(4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil)-1H-pirazol-1-il)etanamina (0.062 g, 0.208 mmol) y ácido 5-(1H-imidazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (0.05 g, 0.260 mmol) HOBt (0.035 g, 0.260 mmol), DIPEA (0.091 ml, 0.520 mmol) y EDCI (0.050 g, 0.260 mmol) utilizando el método del Ejemplo 34(d) para producir 0.128 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 3.71 (m, 3H), 4.40 (t, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.31-8.33 (m, 2H), 8.40 (t, 1H), 9.03 (m, 1H).

Ejemplo 81.

N-(2-(3-(4-ciano-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(1-(hidroxiimino)-etil)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) 2-Nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo

10 El compuesto base se preparó a partir de 4-cloro-2-nitrobenzonitrilo (3.00 g, 16.43 mmol) y 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4;5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (5.48 g, 19.72 mmol) utilizando el método del Ejemplo 34(a) proporcionando 1.26 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.56-1.62 (m, 3H), 1.81-1.85 (m, 1H), 1.95-1.99 (m, 1H), 2.33-2.47 (m, 1H), 3.68-3.75 (m, 1H), 4.01-4.04 (m, 1H), 5.31-5.34 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.60 (d, 1H).

15 b) 2-Nitro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo

El compuesto base se preparó a partir de 2-Nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (1.26 g, 4.22 mmol) utilizando el método del Ejemplo 34(b) proporcionando 0.828 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 7.09 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 13.39 (s, 1H).

c) 4-(1-(2-Aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzonitrilo

20 El compuesto base se preparó a partir de 2-nitro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (0.828 g, 3.87 mmol) y tert-butil 2-hidroxiethylcarbamato (0.748 g, 4.64 mmol) utilizando el método del Ejemplo 34(c) proporcionando 0.633 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 3.21-3.29 (m, 2H), 4.02-4.04 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.50 (d, 1H).

d) 5-acetil-N-(2-(3-(4-ciano-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-3-carboxamida

25 El compuesto base se preparó a partir de 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzonitrilo (0.50 g, 1.94 mmol), ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.30 g, 1.94 mmol), HOBt (0.31 g, 2.33 mmol), DIPEA (0.41 ml, 2.33 mmol) y EDCI (0.44 g, 2.33 mmol) utilizando el método del Ejemplo 34(d) produciendo 0.56 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 2.48 (s, 3H), 3.69-3.73 (m, 2H), 4.39 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 14.16 (s, 1H).

30 e) N-(2-(3-(4-Ciano-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(1-(hidroxiimino)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida

35 5-acetil-N-(2-(3-(4-ciano-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-3-carboxamida (0.17 g, 0.43 mmol) se disolvió en etanol (15 ml). Se adicionaron acetato de sodio (0.071 g, 0.86 mmol) e hidroxilamina clorhidrato (0.060 g, 0.86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT, durante 1.5 h. Después de la adición de piridina (5 ml) la agitación se continuó por 65 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se co-evaporaron dos veces con tolueno y se disolvió el residuo en acetato de etilo. A continuación, se lavó dos veces con agua, se secó con Na₂SO₄ y se purificó con CombiFlash utilizando DCM y metanol como eluentes, proporcionando 0.034 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 2.11-2.15 (m, 3H), 3.68-3.71 (m, 2H), 4.39 (t, 2H), 7.05-7.06 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.32-8.35 (m, 1H), 8.68 (d, 1H).

Ejemplo 82.

40 (R)-N-(1-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) 4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo

El compuesto base se preparó a partir de 4-yodo-2-(trifluorometil) benzonitrilo (5.97 g, 22.6 mmol) utilizando el método del Ejemplo 34(a) proporcionando 5.34 g del compuesto base después de la purificación de columna.

b) 4-(1H-pirazol-5-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El compuesto base se preparó a partir de 4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo utilizando el método del Ejemplo 34(b) proporcionando 3.94 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 7.07 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 13.33 (s, 1H).

c) (R)-2-(1-bromopropan-2-il)isoindolina-1,3-diona

- 5 La (R)-2-(1-hidroxiopropan-2-il)isoindolina-1,3-diona (1.3 g, 50.0 mmol) se calentó a reflujo con tribromuro de fósforo (9.2 ml, 34 mmol), durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a RT y se adicionó hielo a la mezcla de reacción. Después de la agitación la mezcla se filtró y se lavó el precipitado con agua fría y se secó con vacío para producir 12.37 g del compuesto base.

d) (R)-4-(1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil)-1H-pirazol-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

- 10 En un vial de microreacción se pesaron 4-(1H-pirazol-5-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1.0 g, 4.22 mmol) y (R)-2-(1-bromopropan-2-il)isoindolina-1,3-diona (1.35 g, 5.06 mmol) y se adicionó DMF (10 ml). A continuación, se adicionaron carbonato de potasio (1.165 g, 8.43 mmol), yoduro de cobre (I) (0.040 g, 0.21 mmol) y N, N'-dimetil-etilendiamina (0.004 ml, 0.042 mmol) y un vial de reacción se tapó con nitrógeno y se calentó en el horno de microondas (Biotage) a 160 °C, durante 30 min. La mezcla luego se vertió en agua y se extrajo con DCM y 2 % de MeOH/DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron a sequedad. Las purificaciones combiFlash utilizando columnas de fase reversa y normal proporcionaron 0.199 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.54 (m, 3H), 4.55-4.65 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.77 (m, 4H), 7.82 (m, 1H), 7.86-7.89 (m, 2H), 8.01 (d, 1H).

e) (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

- 20 El (R)-4-(1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil)-1H-pirazol-3-il)-2-(trifluoro-metilo)benzonitrilo (0.199 g, 0.469mmol) se mezcló con etanol (15 ml). Se adicionó hidrato de hidrazina (0.227 ml, 4.69 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo, durante 3 h. Después de enfriar a RT el precipitado se filtró y se lavó con etanol. El filtrado se purificó con Combiflash utilizando DCM y metanol como eluentes. El secado con vacío proporcionó 0.080 g del producto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 0.96 (d, 3H), 3.21-3.29 (m, 2H), 4.01-4.03 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.26-8.28 (m, 1H), 8.31 (s, 1H).

f) (R)-N-(1-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(furan-2-il)-1 H-pirazol-5-carboxamida

- 30 El compuesto base se preparó a partir de (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.080 g, 0.272 mg) y ácido 3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5- carboxílico (0.053 g, 0.299 mmol) utilizando el método del Ejemplo 34(d) proporcionando 0.092 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.17 (d, 3H), 4.30-4.39 (m, 2H), 4.42-4.51 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.27 (m, 2H), 8.34-8.36 (m, 1H), 13.69 (m, 1H).

Ejemplo 83.

(S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) 2-cloro-3-metil-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-benzonitrilo

- 35 El compuesto base se preparó a partir de 2-cloro-4-yodo-3-metilbenzonitrilo (3.52 g, 12.68 mmol) y 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (3.88 g, 13.95 mmol) utilizando el método del Ejemplo 34(a) proporcionando 2.62 g del compuesto base.

b) 2-cloro-3-metil-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo

- 40 El compuesto base se preparó a partir de 2-cloro-3-metil-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (2.62 g, 8.68 mmol) utilizando el método del Ejemplo 34(b) proporcionando 1.66 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz;d6-DMSO): δ 6.66 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 13.25 (m, 1H).

c) (S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)propil metanosulfonato

- 45 El (S)-tert-Butil 1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato (10.25 g, 58.5 mmol) se disolvió en DCM (20 ml). Se adicionó trietilamina (12.23 ml, 87.7 mmol) y la solución se enfrió a 0 °C con nitrógeno. El metanosulfonilcloruro (5.0 ml, 64.3 mmol) se diluyó con DCM (5 ml) y se adicionó gota a gota a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a RT y la agitación se continuó por 36 h. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (150 ml) y se lavó varias veces con solución de NaHCO₃ y

agua, la capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y evaporó proporcionando 8.78 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.06 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 3.16 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 6.93 (m, 1H).

d) (S)-tert-butil 1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilcarbamato

5 Se disolvió el 2-cloro-3-metil-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (1.96 g, 8.96 mmol) en tolueno (20 ml). A esta solución se le adicionó una solución acuosa de NaOH (1M, 20 ml) y bromuro de tetrabutilamonio (0.58 g, 1.79 mmol), respectivamente. Se disolvió (S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)propil metanosulfonato (4.54 g, 17.92 mmol) en tolueno (20 ml) y se adicionó a la mezcla de reacción. Después de 96 h de agitación vigorosa a RT, la mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se lavó varias veces con agua, se secó con Na₂SO₄, se filtró y evaporó. Después de la purificación CombiFlash utilizando heptano/EtOAc como eluentes, se recolectaron 1.85 g del producto. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.02 (d, 3H), 1.31 (s, 9H), 2.57(s, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 6.87 (d, 1 H), 7.66 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.84 (d, 1 H).

e) (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

15 Se disolvió (S)-tert-butil 1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il carbamato (1.85 g, 4.96 mmol) en una mezcla de DCM:TFA:agua (8:1.5:0.5, v:v:v, 20 ml) y se agitó a RT, durante 22 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con DCM a 50 ml y se lavó con NaHCO₃, salmuera y agua, y la capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y evaporó a sequedad proporcionando 1.19 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 0.96 (d, 3H), 2.57(s, 3H), 3.23 (m, 1H), 4.02 (d, 2H), 6.64 (d, 1H), 7.67 (d, 1 H), 7.83 (d, 1H), 7.87 (d, 1 H).

f) (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

20 El compuesto base se preparó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (0.2 g, 0.728 mmol), ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.112 g, 0.728 mmol), HOBt (0.128 g, 0.946 mmol), DIPEA (0.165 ml, 0.946 mmol) y EDCI (0.181 g, 0.946 mmol) utilizando el método del Ejemplo 34(d) proporcionando 0.117 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.27 (d, 3H), 2.54(s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.31 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.62 (m, 1 H), 6.44 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.54 (s, 2H), 11.14 (m, 1H).

Ejemplo 84.

25 N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1-hidroxietil)-1 H-pirazol-5-carboxamida

30 La (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1 H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (0.04 g, 0.097 mmol) como se preparó en el Ejemplo anterior se adicionó en etanol (5 ml). Se adicionó borohidruro de sodio sólido (0.018 g, 0.487 mmol) a la mezcla y se sometió a reflujo, durante 15 min con nitrógeno. A la solución fría se le adicionó una porción de 10 ml de cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron a sequedad proporcionando 0.040 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.25 (m, 3H), 1.51(m, 3H), 2.49 (d, 3H), 3.72 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.41 (m, 1 H), 4.61 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.53 (d, 1 H).

Ejemplo 85.

35 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida

40 El compuesto base se preparó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (0.2 g, 0.728 mmol), 5-metilisoxazol-3-ácido carboxílico (0.120 g, 0.946 mmol), HOBt (0.128 g, 0.946 mmol), DIPEA (0.165 ml, 0.946 mmol) y EDCI (0.181 g, 0.946 mmol) utilizando DCM como solvente, siguiendo el método del Ejemplo 34(d) proporcionando 0.114 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.26 (m, 3H), 2.48 (d, 3H), 2.56 (m, 3H), 4.29 (m, 1H), 4.43 (m, 1 H), 4.59 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.50 (d, 1 H), 7.56 (d, 1H), 7.62 (d, 1H).

Ejemplo 86.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1 H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida

45 El compuesto base se preparó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (0.2 g, 0.728 mmol), ácido 1,3-tiazol-4- carboxílico (0.113 g, 0.874 mmol), HOBt (0.118 g, 0.874 mmol), DIPEA (0.152 ml, 0.874 mmol) y EDCI (0.167 g, 0.874 mmol) utilizando DCM como solvente, siguiendo el método del Ejemplo 34(d) proporcionando 0.88 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.16 (d, 3H), 2.51 (s, 3H), 4.37(m, 2H), 6.61 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.83-7.85 (m, 2H), 8.27 (d, 1 H), 8.56 (d, 1H), 9.20 (d, 1H).

Ejemplo 87.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida

5 El compuesto base se preparó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzocarbonitrilo (0.15 g, 0.546 mmol), ácido 5-trifluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico (0.108 g, 0.601 mmol), HOBt (0.111 g, 0.819 mmol), DIPEA (0.143 ml, 0.819 mmol) y EDCI (0.157 g, 0.819 mmol) utilizando DCM como solvente, siguiendo el método del Ejemplo 34(d) proporcionando 0.098 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.18 (d, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.30(m, 2H), 4.46 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.60 (d, 1 H), 7.79 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.51 (m, 1H), 14.39 (m, 1H).

Ejemplo 88.

10 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

15 El compuesto base se preparó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzocarbonitrilo (0.059 g, 0.331 mmol), ácido 3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (0.091 g, 0.331 mmol), HOBt (0.068 g, 0.497 mmol), DIPEA (0.087 ml, 0.497 mmol) y EDCI (0.096 g, 0.497 mmol) utilizando DCM como solvente, siguiendo el método del Ejemplo 34(d) proporcionó 0.065 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.16 (d, 3H), 2.53 (s, 3H), 4.28-4.38 (m, 2H), 4.43-4.51 (m, 1H), 6.60 (d, 2H), 6.81-6.91 (m, 2H), 7.66 (d, 1 H), 7.77 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 13.69 (m, 1H).

Ejemplo 89.

(R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

a) (R)-2-(tert-butoxicarbonilamino)propil metanosulfonato

20 El compuesto base se preparó a partir de (R)-tert-butil 1-hidroxiopropan-2-il-carbamato (9.45 g, 53.9 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 83(c) proporcionando 11.48 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.06 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 3.16 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 4.04 (d, 2H), 6.94 (m, 1H).

b) (R)-tert-Butil 1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamato

25 Se disolvió 2-cloro-3-metil-4-(1H-pirazol-3-il)benzocarbonitrilo (0.5 g, 2.297 mmol) en acetonitrilo seco (5 ml) con nitrógeno y se enfrió a 0 °C. Se adicionó etóxido de sodio (0.313 g, 4.59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó, durante 25 min y se dejó calentar hasta RT. Se disolvió (R)-2-(tert-butoxicarbonilamino)propil metanosulfonato (0.582 g, 2.297 mmol) en 5 ml de acetonitrilo seco y se adicionó gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se sometió a reflujo, durante 15 h y a continuación los solventes se evaporaron. El residuo se recogió con EtOAc, se lavó varias veces con NaHCO₃ acuoso saturado y agua, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. La purificación CombiFlash proporcionó 0.437 g del compuesto base, utilizando el sistema heptano/EtOAc como un eluyente. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.02 (d, 3H), 1.31 (s, 9H), 2.57(s, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 6.87 (d, 1 H), 7.66 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.83 (d, 1 H).

c) (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzocarbonitrilo

35 El compuesto base se preparó a partir de (R)-tert-butil 1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamato (0.437 g, 1.166 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 83(e) se proveen 0.306 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 0.96 (d, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.18-3.26 (m, 1H), 4.01 (d, 2H), 6.64 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.86 (d, 1H).

d) (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

40 El compuesto base se preparó a partir de (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzocarbonitrilo (0.3 g, 1.092 mmol), ácido 5-piridin-3-il-4H-pirazol-3-carboxílico (0.227 g, 1.201 mmol), DIPEA (0.285 ml, 1.638 mmol), HOBt (0.221 g, 1.638 mmol) y EDCI (0.314 g, 1.638 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(d) se proveen 0.214 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.15-1.21 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.28-4.41 (m, 2H), 4.45-4.54 (m, 2H), 6.61 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.76-1.86 (m, 2 H), 8.09-8.18 (m, 1H), 8.25-8.47 (m, 1H), 8.53-8.57 (m, 1H), 8.99 (d, 1H).

Ejemplo 90.

(R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se preparó a partir de (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (0.077 g, 0.280 mmol), ácido 3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5- carboxílico (0.055 g, 0.308 mmol), DIPEA (0.073 ml, 0.420 mmol), HOBt (0.057 g, 0.420 mmol) y EDCI (0.081 g, 0.420 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(d) se proveen 0.090 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.15-1.17 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 4.32-4.35 (m, 2H), 4.44-4.51 (m, 1H), 6.61 (d, 2H), 7.65-7.67 (m, 1 H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.84(d, 1 H), 8.30 (m, 2H), 8.35 (m, 2H), 13.69 (m, 1H).

Ejemplo 91.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-etil-1,2,4-oxadiazole-5-carboxamida

(S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (200 mg, 0.77 mmol) se combinó con el ácido 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5- carboxílico (131 mg, 0.92 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(d). El producto crudo se suspendió en MeCN y la precipitación se filtró para producir 34 mg (11 %) del compuesto base. El filtrado se purificó mediante Combiflash (columna: C-18, eluente: 0-100 % de MeCN) para producir 118 mg adicionales (40 %) del producto base. La producción total combinada fue 152 mg (51 %). ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.18 (d, 3H), 1.26 (t, 3H), 2.81 (q, 2H), 4.31-4.37 (m, 2H), 4.40-4.52 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 9.39 (amplitud d, 1H).

Ejemplo Referencia 92.

(E)-4-(5-(((3-tert-butil-1H-pirazol-5-carbonil)diazenil)metil)-furan-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

a) 4-bromo-2-(trifluorometil)-benzonitrilo

A la suspensión fría y agitada vigorosamente de 4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo (5.00 g, 26.8 mmol) en 25 ml de bromuro de hidrógeno concentrado, se le adicionó gota a gota una solución de nitrito de sodio (1.85 g, 26.8 mmol) en 10 ml de agua mientras que mantiene la temperatura por debajo de 5 °C durante la adición. A continuación, está mezcla se vertió en una solución de bromuro de cobre (II) (3.85 g, 26.8 mmol) en 30 ml de bromuro de hidrógeno concentrado y se agitó a RT, durante dos horas. La mezcla de reacción luego se vertió en una mezcla hielo-agua (300 ml) y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio saturado y agua, se secaron y evaporaron a sequedad. La purificación Combi flash utilizando heptano/acetato de etilo como sistema eluente proporcionó 5.1 g del producto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 8.13 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.27 (s, 1H)

b) 4-(5-formilfuran-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

A la solución agitada de ácido 5-formilfuran-3-borónico (0.31 g, 2.2 mmol), paladio (10 %) en carbono (0.090 g) y carbonato de sodio (0.85 g, 8.0 mmol) en etanol (10 ml), se le adicionó una solución de 4-bromo-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.50 g, 0.19 mmol) en etanol (10 ml) con atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a reflujo, durante dos horas, y luego se enfrió a RT y se diluyó con etanol. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con etanol y el filtrado se evaporó a sequedad. La purificación Combi flash utilizando heptano/acetato de etilo como sistema eluente, proporcionó 0.20 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 7.73 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 9.71 (s, 1H).

c) (E)-4-(5-(((3-tert-butil-1H-pirazol-5-carbonil)diazenil)metil)furan-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

A la solución de 3-tert-butil-1H-pirazol-5-carbohidrazida (0.076 g, 0.41 mmol) en 10 ml de etanol, se le adicionó 4-(5-formilfuran-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.10 g, 0.37 mmol) y la mezcla se agitó a RT, durante 36 h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó con Combiflash utilizando DCM-metanol como sistema eluente proporcionando las fracciones que contienen el compuesto base. Después del tratamiento de estas fracciones con DCM, el producto se precipitó produciendo 0.048 g de compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.31 (s, 9H), 6.55 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.24 (m, 2H), 8.28 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 11.82 (m, 1H), 13.07 (m, estas fracciones 1H).

Ejemplo de Referencia 93.

{1-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]-met-(E)-ilideno}hidrazida del ácido piridina-2- carboxílico y {1-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]met-(Z)-ilideno}hidrazida del ácido piridina-2- carboxílico

Una solución agitada de 2-picolinil hidrazida (0.29 g, 2.11 mmol) y 5-(3,4-diclorofenil)furfural (0.45 g, 1.87 mmol) en etanol (24 ml) se sometió a reflujo, durante 2.5 h con atmósfera de nitrógeno. A continuación la solución se enfrió y la agitación se continuó a 0 °C. Un sólido precipitado se filtró y se lavó con etanol congelado para producir la mezcla de {1-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]met-(Z)-ilideno}hidrazida del ácido piridina-2- carboxílico y {1-[5-(3,4-diclorofenil)-

furan-2-il]met-(E)-ilideno)hidrazida del ácido piridina-2- carboxílico (Z:E 33:67). Los isómeros se purificaron y separaron por medio de cromatografía instantánea sobre silica gel utilizando primero heptano/EtOAc (33:67-0:100) como eluyente del gradiente para producir el isómero Z y luego CH₂Cl₂/MeOH (99.5:0.5) como un eluyente para producir el isómero E.

5 {1-[5-(3,4-Diclorofenil)furan-2-il]met-(Z)-ilideno)-hidrazida del ácido piridina-2- carboxílico: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.24 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.75-7.80 (1H, m), 7.96 (1H, d), 8.12-8.24 (3H, m), 8.27 (1H, d), 8.87 (1H, m), 12.71 (1H, s).

10 {1-[5-(3,4-Diclorofenil)furan-2-il]met-(E)-ilideno)-hidrazida del ácido piridina-2- carboxílico: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.08 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.67-7.70 (1H, m), 7.74 (1H, d distorsionado), 7.79 (1H, dd distorsionado), 8.04 (1H, d), 8.07 (1H, td), 8.14 (1H, d distorsionado), 8.59 (1H, s), 8.73 (1H, d), 12.29 (1H, s).

Ejemplo 94.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(2-metiltiazol-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

a) 3-(2-Metiltiazol-4-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo

15 El 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0.595 mmol) se sometió a reflujo con bromo (143 mg, 0.892 mmol) en cloroformo. El solvente se evaporó y el 3-(2,2-dibromoacetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo obtenido de esta manera (191 mg, 0.586 mmol) se trató con tioacetamida (44 mg, 0.586 mmol) en metanol a reflujo. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó para proveer 133 mg (102 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; *d*₆-DMSO): δ 2.71 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H) 14.0 (amplitud s, 1H).

20 b) ácido 3-(2-metiltiazol-4-il)-1H-pirazol-5- carboxílico

25 Una solución de 3-(2-metiltiazol-4-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (0.586 mmol) en 5 ml de THF y 1 ml de MeOH se trató con 2 ml de solución de NaOH 1 M a RT durante tres noches. El solvente se evaporó y el residuo se recogió en agua y se lavó con DCM. Se adicionó HCl 1 M a la fase acuosa hasta que el pH fue 5. La fase acuosa se lavó dos veces con DCM y se neutralizó mediante solución de bicarbonato de sodio 1 M. La fase acuosa se evaporó a partir de tolueno y la evaporación residual se suspende en EtOH. El sólido obtenido de esta manera se filtró para proveer 151 mg (123 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; *d*₆-DMSO): δ 2.69 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 12.89 (bs, 1H).

c) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(2-metiltiazol-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

30 El ácido 3-(2-metiltiazol-4-il)-1H-pirazol-5- carboxílico (0.586 mmol) se combinó con (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo siguiendo el método del Ejemplo 34(d). El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (columna de silica, eluyente: 50-100 % de EtOAc en heptano) para obtener 24 mg (18%) del compuesto base ¹H-RMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.24 (d, 3H), 2.77 (s, 3H), 4.28 (dd, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.55-4.67 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 11.75 (bs, 1H).

Ejemplo 95.

35 1-(5-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoil)-1H-pirazol-3-il)etil 2-(dimetilamino) acetato

40 Una solución de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida del Ejemplo 56 (90 mg, 0.225 mmol) en 2 ml de DCM se adicionó a una suspensión de N,N-dimetilglicina (47 mg, 0.45 mmol), DIPEA (0.13 ml; 0.75 mmol), HOBt anhidro (61 mg, 0.45 mmol) y EDCI (87 mg, 0.45 mmol) en 2 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó a RT durante tres noches. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. El producto crudo se purificó dos veces mediante CombiFlash (1^a columna: silica, eluyente: 0-10 % de MeOH en DCM; 2^a columna: alumina, eluyente: 0-10 % de MeOH en DCM) para obtener 26 mg (36 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.22 (d, 3H), 1.66 (d, 3H), 2.35 (d, 6H), 3.20 (d, 2H), 4.25-4.33 (m, 1H), 4.37-4.45 (m, 1H), 4.52-4.64 (m, 1H), 6.00 (q, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.74-7.87 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 11.6 (bs, 1H).

Ejemplo 96.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-6-(1H-pirazol-1-il)piridazina-3-carboxamida

El ácido 6-(1H-pirazol-1-il)piridazina-3- carboxílico (100 mg, 0.53 mmol) se combinó con (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo como se describe en el Ejemplo 34(d). El producto crudo se purificó dos veces mediante Combi-Flash (1ª columna: sílica, eluyente: 0-100 % de EtOAc in heptano; 2ª columna: sílica, eluyente: 0-15 % de MeOH en DCM) para obtener 54 mg (26 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; DMSO): δ 1.23 (d, 3H), 4.35-4.50 (m, 2H), 4.51-4.64 (m, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.92-7.98 (m, 2H), 8.03 (dd, 2H), 8.30 (m, 2H), 8.87 (d, 1H), 9.38 (d, 1H).

Ejemplo 97.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-(dimetilamino)acetamido)tiazol-4-carboxamida

Se adicionó una solución de (S)-2-amino-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida del Ejemplo 57 (46 mg, 0.12 mmol) en 1 ml de DCM a una suspensión de N,N-dimetilglicina (25 mg, 0.24 mmol), DIPEA (0.041 ml; 0.24 mmol), HOBt anhidro (32 mg, 0.24 mmol) y EDCI (46 mg, 0.24 mmol) en 1 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó a RT durante tres noches. Se adicionaron N,N-dimetilglicina (25 mg), DIPEA (0.021 ml), HOBt anhidro (16 mg) y EDCI (23 mg) a la mezcla de reacción, y la agitación se continuó, durante la noche. Se adicionaron N,N-dimetilglicina (25 mg), DIPEA (0.082 ml) y EDCI (46 mg) dos veces los siguientes dos días. Tres días después de la última adición de reactivos, la reacción se apagó mediante la adición de DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. El producto crudo se purificó dos veces mediante CombiFlash (1ª columna: sílica, eluyente: 0-10 % de MeOH en DCM; 2ª columna: sílica, eluyente: 20-100 % de EtOAc en heptano) para obtener 3.2 mg (6 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.26 (d, 3H), 2.42 (s, 6H), 3.25 (s, 2H), 4.32 (dd, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.53-4.63 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H).

Ejemplo 98.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(cianometil)tiazol-4-carboxamida

El ácido 2-(cianometil) tiazol-4- carboxílico (280 mg, 0.10 mmol) se combinó con (S)-4-(1-(2-aminopropil)- 1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo siguiendo el método del Ejemplo 34(d). El producto crudo se purificó dos veces mediante Combi- Flash (1ª columna: sílica, eluyente: 0-100 % de EtOAc en heptano; 2ª columna: C-18 sílica, eluyente: 0-100 % de MeCN en agua) para obtener 4.9 mg (1 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.26 (d, 3H), 4.13 (s, 2H), 4.31 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.55-4.67 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.12 (d, 1H).

Ejemplo 99.

(S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) (S)-4-(1-(2-aminobutil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo

2- Cloro- 4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (1.06 g, 4.40 mmol), N-Boc-(S)-(-)-2-amino-1-butanol (1.0 g, 5.28 mmol) y trifenilfosfina (1.73 g, 6.61 mmol) se disolvieron en 15 ml de THF seco con atmósfera de nitrógeno. DIAD (1.73 ml; 8.81 mmol) se adicionó lentamente mediante jeringa a la mezcla de reacción fría (0 °C). Después de ser agitada durante la noche a RT, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo de evaporación se disolvió en 20 ml de solución de HCl al 10 % (g)/EtOH y se agitó a RT durante la noche para inducir la desprotección Boc. Los solventes se evaporaron y el residuo de evaporación se recogió en agua y salmuera. La solución obtenida de esta manera se lavó dos veces con DCM, se alcalinizó (pH~12) mediante la adición de solución de NaOH 2M, y se extrajo dos veces con DCM. Los últimos extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron para proveer 568 mg (47 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 0.87-0.94 (m, 3H), 1.10-1.45 (m, 2H), 2.97-3.05 (m, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.13 (dd, 1H), 4.68-4.86 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.10-8.12 (m, 1H). MS [M+1]: m/z [274.8 +1].

b) (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

(S)-4-(1-(2-aminobutil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (100 mg, 0.73 mmol) se combinó con ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (123 mg, 0.80 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(d). El producto crudo se purificó dos veces mediante CombiFlash (1ª columna: sílica, eluyente: 0-10 % de MeOH en DCM; 2ª columna: C-18 sílica, eluyente: 0-100 % de MeCN en agua) para obtener 72 mg (24 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-CDCl₃/MeOD): δ 1.03 (t, 3H), 1.50-1.73 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 4.30-4.46 (m, 3H), 6.63 (d, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.93 (s, 1H).

Ejemplo 100.

(*R*)-*N*-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-metiltiazol-2-carboxamida

Se acopló el ácido 5-metil-1,3-tiazol-2- carboxílico (55 mg, 0.38 mmol) con (*R*)-4-(1-(2-aminopropil)-1Hpirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (100 mg, 0.38 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(d). El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (columna: C-18 sílica, eluente: 0-100 % de MeCN en agua) para obtener 80 mg (54 %) del compuesto base. ¹HRMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.24 (d, 3H), 2.55 (d, 3H), 4.26 (dd, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.51-4.62 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.24 (d, 1H).

Ejemplo 101.

(*S*)-*N*-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida

A una solución del ácido 1,2,5-oxadiazol-3- carboxílico (66 mg, 0.58 mmol) en 5 ml de DCM se adicionaron HOBt anhidro (88 mg, 0.65 mmol) y PS-carbodiimida (590 mg, 0.77 mmol). Después de 10 min se adicionó el (*S*)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (100 mg, 0.38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. La resina se filtró y se lavó dos veces con DCM. El filtrado se lavó con ácido cítrico al 10 %, solución de NaHCO₃ 1 M, salmuera y agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó para proveer 111 mg (81 %) del compuesto base. ¹HRMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.25 (d, 3H), 4.25 (dd, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.58-4.70 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.65 (s, 1H).

Ejemplo 102.

N-((*S*)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida

A una solución fría (0 °C) de borohidruro de sodio (12 mg, 0.32 mmol) en 2 ml de EtOH seco se le adicionó (*S*)-3-acetil-*N*-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida del Ejemplo 99 (66 mg, 0.16 mmol) como una solución en 3 ml de EtOH seco. La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche antes de ser apagada mediante la adición de algo de agua y HCl 0.5 M hasta que el pH se volvió ácido. Los solventes se evaporaron y la evaporación residual se recogió en 5 % de MeOH en DCM, se lavó con solución NaHCO₃ 1 M y agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó para producir 64 mg (96 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; CDCl₃/MeOD): δ 1.00 (t, 3H), 1.48-1.65 (m, 5H), 4.29-4.43 (m, 3H), 4.94 (q, 1H), 6.59-6.62 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.78-7.82 (m, 1H), 7.99-8.01 (m, 1H).

Ejemplo 103.

(*S*)-*N*-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

(*S*)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (219 mg, 0.84 mmol) se combinó con 3-metil- 1,2,4-oxadiazol-5-ácido carboxílico siguiendo el método del Ejemplo 34(d). El producto crudo se suspendió en MeCN y MeOH. La suspensión se filtró para proveer 16 mg (5 %) el compuesto base como un sólido incoloro. El filtrado se purificó mediante CombiFlash (columna: C-18 sílica, eluente: 0-100 % de MeCN en agua). Las fracciones que contienen el compuesto base se combinaron y suspendieron en MeCN. La suspensión se filtró para proveer 9 mg (3 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 1.19 (d, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.34 (d, 2H), 4.39-4.53 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 9.42 (d, 1H).

Ejemplo 104.

N-((*R*)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) (*R*)-4-(1-(2-aminobutil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo

El 2- cloro- 4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (3.00 g, 13.3 mmol) se hizo reaccionar con *N*-Boc-(*R*)-(+)-2-amino-1-butanol (2.76 g, 14.6 mmol) en la presencia de trifetilfosfina y DIAD siguiendo el método del Ejemplo 99. Después de la desprotección Boc, se obtuvieron 1.48 g (41 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 0.87-0.94 (m, 3H), 1.11-1.40 (m, 2H), 2.97-3.06 (m, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.13 (dd, 1H), 4.68-4.84 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.09-8.11 (m, 1H). MS [M+1]: m/z [274.8 +1].

b) (*R*)-3-acetil-*N*-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

El (*R*)-4-(1-(2-aminobutil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (300 mg, 1.1 mmol) se combinó con ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (202 mg, 1.3 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(d). El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (columna: C-18 sílica, eluente: 0-100 % de MeCN en agua) para obtener 225 mg (50 %) del

compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 0.90 (t, 3H), 1.43-1.65 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 4.22-4.41 (m, 3H), 6.91 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.86-8.05 (m, 3H), 8.38 (d, 1H), 14.1 (bs, 1H).

c) N-((R)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida

5 La (R)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)-1 H-pirazol-5-carboxamida (225 mg, 0.55 mmol) se trató con borohidruro de sodio siguiendo el método del Ejemplo 102. De esta manera, se obtuvieron 192 mg (85 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; CDCl₃/MeOD): δ 1.00 (t, 3H), 1.46-1.67 (m, 5H), 4.28-4.44 (m, 3H), 4.94 (q, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.00 (d, 1H).

Ejemplo 105.

(S)-3-acetil-N-(1-(3-(4-ciano-3-(metiltio)fenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

10 La (S)-5-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (64 mg, 0.16 mmol) se colocó en un vial de microondas. Se adicionaron DMF (1 ml) y tiometóxido de sodio (12.4 mg, 0.18 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en el reactor de microondas a 150 °C. Se adicionó tiometóxido de sodio después de 30, 30 y 20 min de calentamiento (12.4 mg, 5.6 mg y 5.6 mg, respectivamente). Después de un total de 90 min de calentamiento se evaporó la DMF, y la evaporación residual se llevó en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó. El producto crudo obtenido de esta manera se suspendió en MeCN. La suspensión se filtró para proveer 9 mg (14 %) del compuesto base como un sólido incoloro. El filtrado se purificó mediante CombiFlash (columna: C-18 silica, eluente: 0-100 % de MeCN en agua) para producir 13 mg (20 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.11-1.20 (m, 3H), 2.49 (s, 3H, superpuesto con DMSO) 2.57-2.64 (m, 3H), 4.20-4.55 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.62-7.89 (m, 4H), 8.47 (dd, 1H), 14.2 (d, 1H).

20 Ejemplo 106.

(S)-5-acetil-N-(1-(3-(4-ciano-3-yodofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1 H-pirazol-3-carboxamida

a) 2-nitro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo

25 A una solución de 4-cloro-2-nitrobenzonitrilo (15 g, 82 mmol) y 1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (27.4 g, 99 mmol) en 300 ml de DMF se adicionaron bis(trifenilfosfina) paladio (II) cloruro (1.12 g; 1.64 mmol), carbonato de sodio (22.7 g; 0.16 mol) y agua (30 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C, durante 4.5 h, se enfrió y vertió en 500 ml de agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc, y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. La evaporación residual se suspendió en EtOH (100 ml) y los sólidos restantes se filtraron para proveer 17.7 g (72 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.52-1.68 (m, 3H), 1.78-1.87 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.31-2.47 (m, 1H), 3.67-3.76 (m, 1H), 3.99-4.06 (m, 1 H), 5.32 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.60 (d, 1H).

b) 2-nitro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo

35 A una solución de 2-nitro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-benzonitrilo (17.7 g, 59 mmol) en EtOH (440 ml) se le adicionaron 44 ml de HCl concentrado. La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 1.5 h. La mezcla se vertió en agua (1 l), y se adicionó la solución de NaOH 2M hasta que el pH fue 12. De esta manera, el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para proveer 11.7 g (92 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 7.09 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.73 (d, 1H), 13.4 (bs, 1H).

c) (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzonitrilo

40 Se preparó el (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzonitrilo a partir de 2-nitro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (2.0 g, 9.3 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(d). De esta manera, se obtuvieron 1.6 g (71 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 0.98 (d, 3H), 3.25-3.33 (m, 1H), 4.01-4.11 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.69 (d, 1H).

d) (S)-3-acetil-N-(1-(3-(4-ciano)-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

45 (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzonitrilo (400 mg, 1.48 mmol) se combinó con el ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (250 mg, 1.62 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(d). El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (columna: silica, eluente: 0-10 % de MeOH en DCM) para producir 295 mg (49 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.18 (d, 3H), 2.49 (s, 3H), 4.26-4.55 (m, 3H), 7.04 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 14.1 (bs, 1H).

e) (S)-3-acetil-N-(1-(3-(4-ciano-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

Se adicionó cloruro de estaño (II) dihidrato (490 mg, 2.17 mmol) a una solución fría (0 °C) de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzotrilo (295 mg, 0.72 mmol) en HCl conc. (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. Un volumen pequeño de NaOH 1 M se adicionó hasta que se formó el precipitado. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para producir 0.263 g (96 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.14 (d, 3H), 2.50 (s, 3H), 4.27 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.51 (d, 1H).

f) (S)-5-acetil-N-(1-(3-(4-ciano-3-yodofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

Se adicionó lentamente nitrito de sodio (50 mg, 0.73 mmol) en 1 ml de agua a una solución de (S)-3-acetil-N-(1-(3-(4-ciano-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (250 mg, 0.66 mmol) en agua (2 ml), ácido sulfúrico (71 ml, 1.33 mmol) y MeCN (3 ml) a 0 °C. Después de 15 min se adicionó yoduro de potasio (0.22 g, 1.32 mmol) en 1 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 2 h y luego se vertió en 10 ml de agua. De esta manera, el precipitado resultante se filtró y se lavó con 10 % de solución de bisulfito de sodio y agua. El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (columna: sílica, eluyente: 3-10 % de MeOH en DCM) para producir 75 mg (23 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; MeOD): δ 1.27 (d, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.93 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H).

Ejemplo 107.

N-((S)-1-(3-(4-ciano-3-yodofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida

La N-((S)-1-(3-(4-ciano-3-yodofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida (65 mg, 0.13 mmol) se trató con borohidruro de sodio siguiendo el método del Ejemplo 102. El producto crudo se suspendió en un volumen pequeño de MeCN y los sólidos restantes se filtraron para producir 19 mg (29 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; MeOD/CDCl₃): δ 1.05 (d, 3H), 1.33 (d, 3H), 4.12-4.19 (m, 1H), 4.28-4.40 (m, 1H), 4.70-4.79 (m, 1H), 6.38-6.48 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.44-7.45 (m, 1H), 7.69-7.75 (m, 1H), 8.18-8.82 (m, 1H).

Ejemplo 108.

(R)-3-acetil-N-(1-(3-(6-ciano-5-nitropiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) 3-nitro-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)picolinonitrilo

A una solución de 5-bromo-3-nitropiridina-2-carbonitrilo (2.00 g, 8.77 mmol) y 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2.68 g, 9.65 mmol) en 10 ml de éter dimetílico del etilenglicol se adicionaron bis(trifenilfosfina)paladio(II) cloruro (0.31 g; 0.44 mmol) y 9 ml de solución de carbonato de sodio 2 M. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C, durante 2 h. La mezcla de reacción fría se filtró, los sólidos se lavaron con agua y se secó con vacío para proveer 2.77 g (105 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.50-1.66 (m, 3H), 1.81-2.04 (m, 2H), 2.29-2.47 (m, 1H), 3.66-3.79 (m, 1H), 3.97-4.07 (m, 1H), 5.37 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.25 (s, 1H).

b) 3-nitro-5-(1H-pirazol-5-il)picolinonitrilo

Se disolvió el 3-nitro-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)picolinonitrilo (8.77 mmol) en 10 % de HCl (g) en EtOH (15 ml) y se agitó a RT durante la noche. Se adicionaron 20 ml de agua a la mezcla de reacción, seguido por la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio hasta que el pH fue neutro. De esta manera, el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó con vacío para producir 1.76 g (93 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 7.22 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.50 (d, 1H), 13.5 (bs, 1H).

c) (R)-5-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-3-nitropicolinonitrilo

El (R)-5-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-3-nitropicolinonitrilo se preparó a partir de 3-nitro-5-(1H-pirazol-5-il)picolinonitrilo (0.88 g, 4.9 mmol) y (R)-tert-butil 1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato (0.86 g, 4.9 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(d). De esta manera, se obtuvieron 0.62 g (56 %) del compuesto base. m/z [273.3 +1].

d) (R)-3-acetil-N-(1-(3-(6-ciano-5-nitropiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

(R)-5-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-3-nitropicolinonitrilo (0.62 g, 1.14 mmol) se combinó con ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.39 g, 2.50 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(d). El producto crudo se purificó dos veces mediante CombiFlash (1^a columna: sílica, eluyente: 0-10 % de MeOH en DCM; 2^a columna: C-18, eluyente: 0-

100 % de MeCN en agua) para producir 86 mg (19 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.23 (d, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.33 (dd, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.58-4.67 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 7.29-7.31 (amplitud s, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.91-8.94 (amplitud s, 1H), 9.64-9.67 (m, 1H).

Ejemplo 109.

5 (S)-3-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) (S)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo

10 Se hizo reaccionar el 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (0.91 g, 3.80 mmol) con N-Boc-(S)-1-amino-2-propanol (1.00 g, 5.71 mmol) en la presencia de trietilfosfina y DIAD siguiendo el método del Ejemplo 99. Después de la desprotección Boc, se obtuvieron 0.30 g (30 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 1.43 (d, 3H), 2.91-3.40 (m, 1H), 4.29-4.39 (m, 1H), 4.71-4.85 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H). m/z [260.7 + 1].

b) (S)-3-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-1H-pirazol-5-carboxamida

15 (S)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (217 mg, 0.416 mmol) se combinó con ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (128 mg, 0.832 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(d). El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (columna: C-18, eluyente: 0-100 % de MeCN en agua) para producir 30 mg (18 %) del compuesto base. ¹HRMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.62 (d, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.90-3.99 (m, 1H), 4.58-4.69 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.29 (bs, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 8.09 (s, 1H), 11.1 (bs, 1H).

Ejemplo 110.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

20 (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (200 mg, 0.77 mmol) se combinó con 1-metil-1H-imidazol-4-ácido carboxílico (145 mg, 1.15 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(d). El producto crudo se purificó dos veces mediante CombiFlash (1^a columna: C-18, eluyente: 0-100 % de MeCN en agua; 2^a columna: sílica, eluyente 100 % DCM) para producir un total de 121 mg (43 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.22 (d, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.27 (dd, 1H), 4.41 (dd, 1H), 4.50-4.62 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.17 (d, 1H).

Ejemplo 111.

(R)-3-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) (R)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo

30 El 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (1.45 g, 7.13 mmol) se hizo reaccionar con N-Boc-(R)-1-amino-2-propanol (1.50 g, 8.56 mmol) en la presencia de tri-etilfosfina y DIAD siguiendo el método del Ejemplo 99. Después de la desprotección Boc, se obtuvieron 843 mg (45 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 1.43 (d, 3H), 3.53-3.67 (m, 1H), 4.29-4.38 (m, 1H), 4.69-4.83 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.10-8.12 (m, 1H). m/z [260.7 + 1].

b) (R)-3-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-1 H-pirazol-5-carboxamida

35 El (R)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (1.29 mmol) se combinó con ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (259 mg, 1.68 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(d). El producto crudo se purificó dos veces mediante CombiFlash (1^a columna: C-18, eluyente: 0-100 % de MeCN en agua; 2^a columna: sílica, eluyente: 0-7 % de MeOH en DCM) para producir 288 mg (56 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 1.49 (d, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.56-3.73 (m, 2H), 4.60-4.75 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.27 (bs, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.91-8.01 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H), 8.58 (bs, 1H), 14.2 (bs, 1H).

Ejemplo 112.

N-((R)-2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida

(R)-3-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-1H-pirazol-5-carboxamida (100 mg, 0.25 mmol) se trató con borohidruro de sodio siguiendo el método del Ejemplo 102. De esta manera, 87 mg (87 %) del compuesto

base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.37 (d, 3H), 1.46 (d, 3H), 3.52-3.72 (m, 2H), 4.63-4.84 (m, 2H), 5.40 (bs, 1H), 6.42 (bs, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.99 (s, 2H), 8.09-8.22 (m, 2H), 13.0 (bs, 1H).

Ejemplo 113.

(*R*)-2-(aminometil)-*N*-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-imidazol-5-carboxamida

- 5 a) (*R*)-*tert*-butil (5-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)carbamoyl)-1H-imidazol-2-il)metilcarbamato

El (*R*)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (108 mg, 0.42 mmol) se combinó con el ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilaminometil)-1H-imidazol-5-carboxílico (100 mg, 0.42 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(d). Después de la extracción se obtuvo un rendimiento cuantitativo del compuesto base.

b) (*R*)-2-(aminometil)-*N*-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-imidazol-5-carboxamida

- 10 (*R*)-*tert*-butil (5-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)carbamoyl)-1H-imidazol-2-il) metilcarbamato (0.42 mmol) se agitó con 10 % de HCl (g) en EtOH (30 ml) durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se recogió en agua (50 ml), se lavó con DCM (3x30 ml) y se hizo fuertemente alcalina mediante la adición solución de NaOH 2M. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para producir 104 mg (65 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.08 (d, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.27 (dd, 1H), 4.32-4.48 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.94-8.03 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.10 (m, 1H).

Ejemplo 114.

(*S*)-*N*-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridina-2-carboxamida

- 20 El compuesto base se preparó como se describe en el Ejemplo 34(d), a partir de ácido 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridina-2-carboxílico (0.166 g, 0.997 mmol) y (*S*)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.2 g, 0.767 mmol). El producto se purificó con cromatografía instantánea. Rendimiento 56.3 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.09 (d, 3H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.94-2.03 (m, 2H), 2.71-2.78 (m, 2H), 4.11 (t, 2H), 4.27 (dd, 1H), 4.36 (dd, 1H), 4.39-4.49 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.96-8.01 (m, 2H), 8.08-8.11 (m, 1H), 8.16 (d, 1H).

25 Ejemplo 115.

(*S*)-*N*-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridina-2-carboxamida

a) Etil 2-(1H-imidazol-4-il)tiazol-4-carboxilato

- 30 Se disolvieron el 1H-imidazol-4-carboxilato (1 g, 7.86 mmol) y bromopiruvato de etilo (0.987 ml, 7.86 mmol) en etanol (20 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo, durante 1.5 horas. La mezcla se mantuvo a 0 °C, durante una hora y se filtró. Tanto el precipitado filtrado como el filtrado contenían el producto y ambos se evaporaron. El filtrado se trituró dos veces a partir del etanol. Al final todos los precipitados se combinaron. LC-MS: [M+1] = 224.25.

b) ácido 2-(1H-imidazol-4-il)tiazol-4-carboxílico

- 35 Se disolvió el etil 2-(1H-imidazol-4-il)tiazol-4-carboxilato (1.5 g, 6.72 mmol) en THF (10 ml). En la suspensión, se adicionó solución de hidróxido de litio monohidrato 1M (13.44 ml, 13.44 mmol) y la mezcla resultante se agitó, durante 4 h. A continuación, se adicionaron 3.36 ml de solución de hidróxido de litio monohidrato 1M y la mezcla se agitó, durante otra hora. La mezcla se evaporó. Se adicionaron 10 ml de agua y el pH se ajustó a 1 con HCl concentrado. El precipitado se filtró. Tanto el filtrado como el precipitado filtrado contenían el producto. El filtrado se disolvió en tolueno y se evaporó dos veces. LC-MS: [M+1] = 196.20.

c) (*S*)-*N*-(1-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1H-imidazol-4-il)tiazol-4-carboxamida

- 40 El compuesto base se preparó como se describe en el Ejemplo 34(d), a partir de ácido 2-(1H-imidazol-4-il)tiazol-4-carboxílico (0.097 g, 0.496 mmol) (*S*)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobenzonitrilo (0.1 g, 0.381 mmol). El producto se purificó con cromatografía instantánea. Rendimiento 44.8 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.25 (d, 3H), 4.32 (dd, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.57-4.68 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 11.72 (bs, 1H).

45 Ejemplo 116.

(S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) 4-bromo-3-cloro-5-fluoroanilina

5 A una solución fría (0 °C) de 3-cloro-5-fluoroanilina (5.0 g, 33 mmol) en MeCN (50 ml) se le adicionó una suspensión de N-bromosuccinimida (5.9 g, 33 mmol) en MeCN (10 ml). Después de ser agitada por 2 h a RT la reacción se apagó mediante la adición de 10 % NaHSO₃ (50 ml). La mezcla se concentró a aproximadamente la mitad del volumen, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para proveer el producto crudo, que se purificó por medio de CombiFlash (columna: sílica, eluyente: 0-100 % de EtOAc en heptano) para producir 5.5 g (74 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 5.88 (bs, 2H), 6.45 (dd, 1H), 6.64 (m, 1H).

10 b) 4-amino-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo

15 Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-5-fluoroanilina (2.08 g, 9.27 mmol) y cianuro de cobre (I) (0.83 g, 9.27 mmol) en DMF (15 ml) se calentó en un reactor de microondas a 190 °C, durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en 12 % hidróxido de amonio (200 ml) y se agitó por 30 min. El precipitado así formado se filtró, se lavó con agua y se secó con vacío para obtener 1.21 g (77 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 6.44 (dd, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.86 (bs, 2H).

c) 2-cloro-6-fluoro-4-yodobenzonitrilo

20 A una solución fría (0 °C) de 4-amino-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (3.55 g, 20.8 mmol), ácido sulfúrico (3.33 ml, 62.4 mmol), agua (30 ml) y MeCN (100 ml) se le adicionó lentamente una solución de nitrito de sodio (1.58 g, 22.9 mmol) in wáter (10 ml). Se adicionó lentamente una solución de yoduro de potasio (6.91 g, 41.6 mmol) en agua (10 ml) mientras que se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 10 °C. Después de ser agitada a RT, durante 2 h, la reacción se apagó mediante la adición agua (100 ml) y la concentración de la mezcla a aproximadamente la mitad del volumen original. La mezcla se extrajo con DCM (3x150 ml), y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para producir 4.77 g, (81 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 8.06 (dd, 1H), 8.08 (m, 1H).

25 d) 2-cloro-6-fluoro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-benzonitrilo

30 A una solución de 2-cloro-6-fluoro-4-yodobenzonitrilo (5.75 g, 20.4 mmol) y 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)- 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (7.39 g, 26.6 mmol) en THF (60 ml) se le adicionó bis(trifenilfosfina)-paladio(II) cloruro (0.717 g, 1.02 mmol), carbonato de sodio (5.20 g, 49.0 mmol) y agua (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C, durante 2 h, se concentró a ¼ del volumen, se diluyó con agua (40 ml) y se agitó a RT, durante 1 h. De esta manera, el sólido resultante se filtró y suspendió en EtOH (30 ml). La suspensión se agitó a -10 °C, durante 1 h, el precipitado se filtró y se lavó con EtOH para producir 2.90 g (46 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.49-1.72 (m, 3H), 1.78-2.03 (m, 2H), 2.29-2.44 (m, 1H), 3.56-3.68 (m, 1H), 3.93-4.03 (m, 1H), 5.36 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.81 (m, 1H).

e) 2-cloro-6-fluoro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo

35 El 2-Cloro-6-fluoro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (1.09 g, 3.55 mmol) se agitó con 10 % de HCl (g) / EtOH -solución (50 ml) at temperatura ambiente, durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se volvió ligeramente alcalina con NaHCO₃ solución saturada. De esta manera el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó con vacío para obtener 0.74 g (94 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 7.06 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.05 (m, 1H), 13.4 (bs, 1H).

40 f) (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo

El 2-Cloro-6-fluoro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (0.74 g, 3.3 mmol) se hizo reaccionar con (S)-(-)-2-tertbutoxicarbonilamino)- 1-propanol (0.88 g, 5.0 mmol) en la presencia de trifenilfosfina y DIAD, siguiendo el método del Ejemplo 99. Después de la desprotección Boc se obtuvieron 0.45 g (49 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 0.95 (d, 3H), 3.17-3.28 (m, 1H), 4.01 (dd, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 7.99 (m, 1H).

45 g) (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

(S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0.22 g, 0.55 mmol) se combinó con ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.17 g, 1.11 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(d). El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (columna: C-18, eluyente: 0-100 % de MeCN en agua) para producir 47 mg (21 %) del

compuesto base. ¹HRMN (400MHz; MeOD): δ 1.28 (d, 3H), 2.51 (s, 3H), 4.31 (dd, 1H), 4.41 (dd, 1H), 4.52-4.61 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.83 (m, 1H).

Ejemplo 117.

(R)-3-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)-propil)-1H-pirazol-5-carboxamida

- 5 a) (R)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metil-benzonitrilo

Se disolvieron N-t-BOC-(R)-1-amino-2-propanol (3.22 g, 18.4 mmol) y trifenil-fosfina (4.82 g, 18.4 mmol) en EtOAc (10 ml) y se adicionaron a una solución de 2-cloro-3-metil-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (2.00 g, 9.2 mmol) en EtOAc (20 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y DIAD (3.62 ml, 18.4 mmol) se adicionó lentamente mediante jeringa. Después de 20 h de tiempo de reacción a RT, se adicionaron agua (10 ml) y HCl conc. (5.58 ml, 184 mmol), y la reacción se agitó otro 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se lavó con DCM, y la fase orgánica se extrajo dos veces con se diluyó HCl. Las fases acuosas combinadas se lavaron dos veces con DCM, se alcalinizó (pH 12) mediante la adición 50 % solución de NaOH, y se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para producir 0.74 g (29 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.43 (d, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.29-4.38 (m, 1H), 4.70-4.85 (m, 2H), 6.63 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H). m/z [274.8 +1].

b) (R)-3-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-1H-pirazol-5-carboxamida

(R)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (300 mg, 1.09 mmol) se combinó con ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (202 mg, 1.31 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(d). El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (columna: C-18, eluente: 0-100 % de MeCN en agua) para producir 83 mg (19 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.62 (d, 3H), 2.52-2.58 (m, 6H), 3.79 (dd, 1H), 3.91 (dd, 1H), 4.60-4.71 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H).

Ejemplo 118.

(R)-N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

(R)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (300 mg, 1.15 mmol) se combinó con ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (174 mg, 1.38 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(d). El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (columna: C-18, eluente: 0-100 % de MeCN en agua) para producir 61 mg (14 %) del compuesto base. ¹HRMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.45 (d, 3H), 3.52-3.72 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 4.63-4.75 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (t, 1H), 8.18 (t, 1H).

Ejemplo 119.

- 30 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

(S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (573 mg, 2.20 mmol) se combinó con ácido 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico (338 mg, 2.64 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(d). El producto crudo se purificó mediante CombiFlash (columna: sílica, eluente: 0-100 % de EtOAc en heptano) para producir 125 mg (15 %) del compuesto base. ¹HRMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.61 (d, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.28-4.39 (m, 2H), 4.41-4.53 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.09 (m, 1H), 9.02 (d, 1H).

Ejemplo 120.

(S)-5-((1H-imidazol-1-il)metil)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-2-carboxamida

a) Etil 5-(bromometil)tiazol-2-carboxilato

Una mezcla de etil tiooxamato (3.00 g, 22.5 mmol) y 1,3-dibromoacetona (4.86 g, 22.5 mmol) en EtOH seco (30 ml) se sometió a reflujo, durante 3.5 h y se agitó a RT, durante 20 h. El solvente se evaporó y el residuo se recogió en agua y se extrajo dos veces con DCM para obtener producto crudo, que se purificó por medio de CombiFlash (columna: sílica, eluente: 10-100 % de EtOAc en heptano) para producir 842 mg (15 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.34 (t, 3H), 4.39 (q, 2H), 4.83 (s, 2H), 8.16-8.17 (m, 1H).

b) Etil 5-((1H-imidazol-1-il)metil)tiazol-2-carboxilato

A una suspensión fría (0 °C) de hidruro de sodio (60 % en aceite, 82 mg, 2.05 mmol) en DMF seco (2 ml) se adicionó imidazol (93 mg, 1.37 mmol) como una solución en DMF seco (0.5 ml). La mezcla se agitó a RT 45 min, se enfrió a 0 °C seguido por la adición de etil 5-(bromometil)tiazol-2-carboxilato (342 mg, 1.37 mmol) disuelta en DMF seco (2 ml). Después de ser agitada a RT, durante 20 h, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se llevó en DCM y se lavó dos veces con solución saturada de NaCl. De esta manera, se obtuvieron 143 mg (44 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.32 (t, 3H), 4.37 (q, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.93 (s, 1H).

c) 5-((1H-imidazol-1-il)metil)tiazol-2-ácido carboxílico

Una solución de etil 5-((1H-imidazol-1-il)metil)tiazol-2-carboxilato (143 mg, 0.60 mmol) y solución 1M de LiOH (1.2 ml, 1.2 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (1 ml) se agitó a RT, durante 1.5 h. Algo de HCl 1 M se adicionó hasta que el pH de la mezcla fue aproximadamente 8. Los solventes se evaporaron y el producto crudo obtenido de esta manera se utilizó como tal en la siguiente etapa de síntesis. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 5.28 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.79 (s, 1H).

d) (S)-5-((1H-imidazol-1-il)metil)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-2-carboxamida

El (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (157 mg, 0.60 mmol) se combinó con el ácido 5-((1H-imidazol-1-il)metil)tiazol-2-carboxílico (0.60 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(d). El producto crudo se purificó dos veces mediante CombiFlash (1ª columna: C-18, eluente: 0-100 % de MeCN en agua; 2ª columna: silica, eluente: 0-8 % de MeOH en DCM) para producir 13 mg (5 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.18 (d, 2H), 4.29-4.52 (m, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.83 (d, 1H).

Ejemplo 121.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida

El compuesto base se preparó como se describe en Ejemplo 34(d), a partir del ácido imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico (0.163 g, 0.997 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.2 g, 0.767 mmol). El producto se purificó con cromatografía instantánea. Rendimiento 90 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.18 (d, 3H), 4.35 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.47-4.57 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.94-8.00 (m, 3H), 8.03-8.06 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.73 (d, 1H), 9.14-9.16 (m, 1H).

Ejemplo 122.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxamida

El compuesto base se preparó como se describe en el Ejemplo 34(d), a partir del ácido 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico (0.127 g, 0.767 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.2 g, 0.767 mmol). El producto se purificó por cromatografía instantánea. Rendimiento 55.5 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.12 (d, 3H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.87 (t, 2H), 4.02 (t, 2H), 4.22-4.23 (m, 2H), 4.32-4.42 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.06 (d, 1H).

Ejemplo 123.

(S)-5-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)isoxazol-3-carboxamida

Se preparó la (S)-5-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)isoxazol-3-carboxamida siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir del ácido 5-acetilisoxazol-3-carboxílico (2.142 g, 13.81 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (3 g, 2.142 g). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea con un rendimiento de 30.5 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.25 (d, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.26 (dd, 1H), 4.47 (dd, 1H), 4.56-4.66 (m, 1H), 4.65 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.17 (d, 1H).

Ejemplo 124.

N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)isoxazol-3-carboxamida

N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)isoxazol-3-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de 5-(1-hidroxietil)isoxazol-3-ácido carboxílico (2.170 g, 13.81 mmol) y

(S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (3 g, 11.51 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea con un rendimiento de 46.1 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.23 (d, 3H), 1.62 (d, 3H), 2.30 (s, 1H), 4.26 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.53-4.64 (m, 1H), 5.06 (q, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.05 (d, 1H).

5 Ejemplo 125.

(S)-2-bromo-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida

La (S)-2-bromo-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxílico (0.957 g, 4.60 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (1 g, 3.84 mmol). Rendimiento 62.7 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.32 (d, 3H), 4.36 (dd, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.58-4.63 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.40 (s, 1H).

Ejemplo 126.

1-(3-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoil)isoxazol-5-il)etil acetato

La N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)isoxazol-3-carboxamida (28 mg, 0.070 mmol) y DMAP (0.864 mg, 7.00 mmol) se disolvieron en piridina con atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se adicionó anhídrido acético (7.51 mg, 0.074 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 2 h. El solvente se evaporó. Rendimiento 82 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.23 (d, 3H), δ 1.64 (d, 3H), 2.11 (s, 3H), 4.25 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.54-4.63 (m, 1H), 6.05 (q, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.06 (d, 1H).

20 Ejemplo 127.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(piridin-4-il)tiazol-4-carboxamida

La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(piridin-4-il)tiazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir del ácido 2-(4-piridil)tiazol-4-carboxílico (0.190 g, 0.921 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.2 g, 0.767 mmol). El producto se trituró utilizando éter etílico. Rendimiento 47.5 %. ¹H-RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.33 (d, 3H), 4.40 (dd, 1H), 4.47 (dd, 1H), 4.60-4.65 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.65 (dd, 1H), 8.66 (dd, 1H).

Ejemplo 128.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-morfolinotiazol-4-carboxamida

La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-morfolinotiazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 2-morfolino-1,3-tiazol-4-carboxílico (0.454 g, 2.117 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.5 g, 1.764 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 5.48 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.13 (d, 3H), 3.38-3.43 (m, 4H), 3.67-3.72 (m, 4H), 4.27-4.45 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H).

Ejemplo 129.

(S)-2-amino-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)oxazol-4-carboxamida

(S)-2-amino-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)oxazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir del ácido 2-amino-1,3-oxazol-4-carboxílico (0.037 g, 0.288 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.05 g, 0.192 mmol). Rendimiento 35.7 %. ¹H-RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.23 (d, 3H), 4.30 (dd, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.46-4.54 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H).

Ejemplo 130.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(piperidin-4-il)tiazol-4-carboxamida

45 a) (S)-tert-butil 4-(4-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoil)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato

Se preparó la (S)-tert-butil 4-(4-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilcarbamoi)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (400 mg, 1.534 mmol) y ácido 2-[1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (479 mg, 1.534 mmol). El producto se purificó dos veces por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 33.9 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.14 (d, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.49-1.64 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 2H), 2.89 (bs, 2H), 3.15-3.27 (m, 1H), 3.96-4.09 (m, 2H), 4.29-4.52 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.28 (d, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(piperidin-4-il)tiazol-4-carboxamida

El (S)-tert-butil 4-(4-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilcarbamoi)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato (0.3 g, 0.540 mmol) y TFA (0.768 g, 6.73 mmol) se disolvieron en una mezcla de DCM/TFA/H₂O y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con Na₂CO₃ saturado y con agua. La capa orgánica se evaporó. Rendimiento 82 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.24 (d, 3H), 1.52 (dd, 1H), 1.58 (dd, 1H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.97-3.03 (d, 2H), 3.04-3.11 (m, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.41 (dd, 1H), 4.44-4.51 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.28 (d, 1H).

15 Ejemplo 131.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(metilamino)tiazol-4-carboxamida

a) Ácido 2-(metilamino) tiazol-4-carboxílico

El etil 2-metilamino-1,3-tiazol-4-carboxilato (300 mg, 1.611 mmol) se disolvió en mezcla THF/agua y se adicionó hidróxido de litio 1M (3.22 ml, 3.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 3 horas, se ajustó el pH a ácido y la mezcla se evaporó a sequedad para producir el compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 2.84 (s, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.90 (bs, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(metilamino)tiazol-4-carboxamida

La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(metilamino)tiazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.389 g, 1.343 mmol) y ácido 2-(metilamino) tiazol-4-carboxílico (255 mg, 1.612 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea y se trituró utilizando éter etílico. Rendimiento 8.28 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.21 (d, 3H), 2.85 (d, 3H), 4.28-4.43 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.59 (q, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.95-7.96 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H).

Ejemplo 132.

30 (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-morfolinotiazol-4-carboxamida

Se preparó la (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-morfolinotiazol-4-carboxamida siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 2-morfolino-1,3-tiazol-4-carboxílico (0.229 g, 1.070 mmol) y (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.25 g, 0.892 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea y se trituró utilizando éter etílico. Rendimiento 4.91 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.23 (d, 3H), 3.38-3.42 (m, 4H), 3.67-3.71 (m, 4H), 4.28-4.45 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H).

Ejemplo 133.

(R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(piridin-3-il)tiazol-4-carboxamida

La (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1 H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(piridin-3-il)tiazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir del ácido 2-(3-piridil)-1,3-tiazol-4-carboxílico (0.285 g, 1.381 mmol) y (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.3 g, 1.151 mmol). El producto se purificó mediante la trituración utilizando DCM. Rendimiento 1.065 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.31 (d, 3H), 4.34 (dd, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.60-4.70 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.13-8.18 (m, 2H), 8.73 (dd, 1H), 9.16 (d, 1H).

45 Ejemplo 134.

(R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(pyrrolidin-1-ilmetil)tiazol-4-carboxamida

La (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 2-pirrolidin-1-ilmetil- tiazol-4- carboxílico (0.244 g, 1.151 mmol) y (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-benzonitrilo (0.2 g, 0.767 mmol). El producto crudo se lavó con agua. Rendimiento 55.7 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.23 (d, 3H), 1.72-1.76 (m, 4H), 2.57-2.61 (m, 4H), 3.95 (s, 2H), 4.32 (dd, 1H), 4.41 (dd, 1H), 4.41-4.50 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.44 (d, 1H).

Ejemplo 135.

(R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida

La (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir del ácido 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il) tiazol-4- carboxílico (0.254 g, 1.215 mmol) y (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-benzonitrilo (0.4 g, 1.457 mmol). El producto se trituró utilizando éter etílico. Rendimiento 76 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.17 (d, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.35 (dd, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.50 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.34 (s, 1H).

Ejemplo 136.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-imidazol-2-carboxamida

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-imidazol-2-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 1H-imidazol-2- carboxílico (0.206 g, 1.841 mmol) y (S)-4-(1-(2-amino-propil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.4 g, 1.534 mmol). El producto crudo se lavó con HCl 0.1 M, NaCO₃ 1M, agua y salmuera. Rendimiento 76 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO): δ 1.23 (d, 3H), 4.31 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 4.41-4.50 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.65 (d, 1H), 12.95 (s, 1H).

Ejemplo 137.

(R)-2-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida

La (R)-2-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 2-acetiltiazol-4- carboxílico (0.597 g, 3.07 mmol) y (R)-4-(1-(2-amino-propil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.8 g, 3.07 mmol). El producto se trituró utilizando éter etílico, isopropanol y DCM, respectivamente. Rendimiento 24.22 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.19 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.37 (dd, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.47-4.56 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.61 (s, 1H).

Ejemplo 138.

(R)-etil 4-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoil)tiazol-2-carboxilato

El (R)-etil 4-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoil)tiazol-2-carboxilato se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 2,4-tiazoldicarboxílico, 2-etil éster (0.528 g, 2.62 mmol) y (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.6 g, 2.186 mmol). El producto triturado con éter etílico. Rendimiento 66.3 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.17 (d, 3H), 1.34 (t, 3H), 4.34 (dd, 1H), 4.39-4.47 (m, 3H), 4.47-4.56 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.95-7.96 (m, 2H), 8.02 (dd, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.61 (d, 1H).

Ejemplo 139.

N-((R)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-hidroxietil)tiazol-4-carboxamida

Se adicionó borohidruro de sodio (29.3 mg, 0.773 mmol) en un matraz y la atmósfera se reemplazó con nitrógeno. Se adicionó etanol seco y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se adicionó la (R)-2-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)- 1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida (160 mg, 0.387 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente a RT mientras que se agita durante la noche. El producto crudo se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 6 y la mezcla se evaporó. Se adicionaron DCM y unas pocas gotas de metanol y el producto crudo se lavó con Na₂CO₃ 1 M y con agua. El producto se trituró utilizando éter etílico y DCM y heptano. Rendimiento 33.3 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.09-1.17 (m, 3H), 1.45 (t, 3H), 2.38-4.53 (m, 3H), 4.92-5.02 (m, 1H), 6.23 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.92-7.97 (m, 2H), 8.07-8.09 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.33-8.39 (m, 1H).

Ejemplo 140.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)oxazol-4-carboxamida

5 La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)oxazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 4-oxazol carboxílico (0.212 g, 1.841 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.4 g, 1.534 mmol). El producto se trituró utilizando éter etílico. Rendimiento 32.9 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.11 (d, 3H), 4.31 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 4.41-4.49 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.15 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.59 (d, 1H).

Ejemplo 141.

(R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)oxazol-4-carboxamida

10 La (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)oxazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 4-oxazol carboxílico (0.202 g, 1.749 mmol) y (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.4 g, 1.457 mmol). El producto se trituró utilizando éter etílico. Rendimiento 45.5 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.11 (d, 3H), 4.31 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 4.41-4.48 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.96-8.01 (m, 2H), 8.15 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.58 (d, 1H).

Ejemplo 142.

(R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2,5-dimetiloxazol-4-carboxamida

20 La (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2,5-di-metiloxazole-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 2,5-dimetil-1,3-oxazol-4- carboxílico (0.254 g, 1.749 mmol) y (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.4 g, 1.457 mmol). El producto se trituró utilizando éter etílico. Rendimiento 54.7 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.08 (d, 3H), 2.43 (d, 6H), 4.28 (dd, 1H), 4.34-4.45 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.96-8.01 (m, 2H), 8:10 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H).

Ejemplo 143.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2,5-dimetiloxazol-4-carboxamida

25 La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2,5-di-metiloxazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 2,5-dimetil-1,3-oxazol-4- carboxílico (0.262 g, 1.804 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.4 g, 1.504 mmol). El producto se trituró utilizando éter etílico. Rendimiento 64.7 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.08 (d, 3H), 2.43 (d, 6H), 4.23 (dd, 1H), 4.34-4.45 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.96-8.01 (m, 2H), 8.10 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H).

Ejemplo 144.

30 (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(hidroximetil)tiazol-4-carboxamida

35 Se adicionó borohidruro de sodio (108 mg, 2.85 mmol) en un matraz y la atmósfera se reemplazó con nitrógeno. Se adicionó etanol seco y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se adicionó (R)-etil-4-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-2-carboxilato (632.8 mg, 1.426 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente a RT mientras que se agita durante la noche. El producto crudo se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 6 y la mezcla se evaporó. Se adicionaron DCM y unas pocas gotas de etanol y el producto crudo se lavó con Na₂CO₃ 1 M y con agua. El producto final se trituró utilizando éter etílico y se adicionó gota a gota DCM con algo de heptano. Rendimiento 46.6 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.12 (d, 3H), 4.31 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.43-4.51 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.50 (d, 1H).

Ejemplo 145.

(S)-5-acetil-N-(1-(3-(4-ciano-3-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

a) (S)-4-(1-(2-Aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzonitrilo

El (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzonitrilo se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(c) a partir de 2-nitro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (2.0 g, 9.34 mmol) y (S)-tert-butil 1-hidroxipropan-2-ilcarbamato (1.6 g,

9.13 mmol). Rendimiento 71.0 %. H-RMN (400 MHz; DMSO-d6): 0.98 (d, 3H), 3.23-3.33 (m, 1H), 4.01-4.12 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.69 (d, 1H).

b) (S)-5-acetil-N-(1-(3-(4-ciano-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

5 La (S)-5-acetil-N-(1-(3-(4-ciano-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzocarbonitrilo (500 mg, 1.843 mmol) y ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (341 mg, 2.212 mmol). El producto se trituró dos veces utilizando éter etílico. Rendimiento 42.9 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d6): δ 1.11-1.27 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.21-4.57 (m, 3H), 7.03 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.09-8.72 (m, 4H), 14.1 (bs, 1H).

c) (S)-5-acetil-N-(1-(3-(4-ciano-3-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

10 La (S)-5-acetil-N-(1-(3-(4-ciano-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (0.27 g, 0.663 mmol) se adicionó a un matraz y se purgó con nitrógeno. Se adicionó THF seco y una solución de metóxido de tetrabutilamonio en metanol (1.219 ml, 0.729 mmol) se adicionó gota a gota a través de un septo. Durante la
15 reacción se adicionaron 1.754 ml de solución de metóxido de tetrabutilamonio en metanol y después de hacer reaccionar, durante 6 días la reacción se detuvo. El producto crudo se evaporó y se disolvió en DCM. La mezcla se lavó con agua, se secó y evaporó. El residuo de evaporación se disolvió en solvente metanol al 20%/DCM y se filtró a través de sílica humedecida con el mismo solvente. El producto se trituró utilizando una pequeña cantidad de DCM. Rendimiento 5.00 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d6): δ 1.16 (d, 3H), 2.5 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.31 (s, 2H), 4.40-4.50 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 14.12 (s, 1H).

Ejemplo 146.

20 (R)-metil 4-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoil)tiazol-2-ilcarbamato

a) Ácido 2-(metoxicarbonilamino) tiazol-4- carboxílico

25 Se disolvió el metil 2-aminotiazol-4-carboxilato (1.0 g, 6.32 mmol) en piridina seca y se adicionó lentamente cloroformiato de metilo (0.733 ml, 9.48 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche y se evaporó a sequedad. El residuo de evaporación se disolvió en mezcla THF seco/metanol (9: 1), se adicionó hidróxido de litio 1M (3.50 ml, 3.50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó, durante 4 h a RT. Se adicionó hidróxido de litio 1M (2.33 ml, 2.33 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche y se evaporó a sequedad. Se adicionó DCM y se ajustó el pH a 3. El producto se filtró y se secó con vacío. Rendimiento 76 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d6): δ 3.75 (s, 3H), 7.95 (s, 1H), 12.05 (s, 1H), 12.76 (bs, 1H).

b) (R)-metilo 4-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoil)tiazol-2-ilcarbamato

30 El (R)-metilo 4-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoil)tiazol-2-ilcarbamato se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 2-(metoxicarbonilamino) tiazol-4- carboxílico (0.36 g, 1.460 mmol) y (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzocarbonitrilo (0.334 g, 1.217 mmol). El producto se trituró utilizando éter etílico y DCM, respectivamente. Rendimiento 27.2 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d6): δ 1.13 (d, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.33 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.37-4.45 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.93-7.94 (m, 2H), 8.04 (t, 1H), 11.85 (s, 1H).
35

Ejemplo 147.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)oxazol-4-carboxamida

40 La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)oxazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir del ácido 4-oxazol carboxílico (0.181 g, 1.596 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzocarbonitrilo (0.430 g, 1.330 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 0.813 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.27 (d, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.31 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.54-4.63 (m, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.22 (d, 1H).

Ejemplo 148.

(S)-etil 4-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoil)tiazol-2-carboxilato

45 El (S)-etil 4-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoil)tiazol-2-carboxilato se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir del ácido 2,4-tiazoldicarboxílico, 2-etil éster (0.556 g, 2.76 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzocarbonitrilo (0.6 g, 2.301 mmol). El producto se trituró utilizando éter etílico.

Rendimiento 51.9 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.18 (d, 3H), 1.34 (t, 3H), 4.34 (dd, 1H), 4.39-4.46 (m, 3H), 4.47-4.55 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.94-7.96 (m, 2H), 8.02 (t, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.60 (d, 1H).

Ejemplo 149.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(morfolinometil)tiazol-4-carboxamida

5 a) Etil 2-(morfolinometil)tiazol-4-carboxilato

El ácido 2-clorometil- tiazol-4- carboxílico etil éster (500 mg, 2.431 mmol) y carbonato de potasio (504 mg, 3.65 mmol) se disolvieron en DMF seco y morfolina (0.212 ml, 2.431 mmol) se adicionó. La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche, se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ y agua. La fase orgánica se evaporó a sequedad para producir el compuesto base (93 %). ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.30 (t, 3H), 2.49-2.54 (m, 4H), superpuesto con DMSO), 3.58-3.63 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 4.29 (q, 2H), 8.47 (s, 1H). m/z [256.3+1].

10 b) ácido 2-(morfolinometil) tiazol-4- carboxílico clorhidrato

Se disolvió el etil 2-(morfolinometil)tiazol-4-carboxilato (578 mg, 2.255 mmol) en mezcla THF/metanol (9:1) y se adicionó lentamente hidróxido de litio 1M (4.51 ml, 4.51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 1.5 h, se ajustó el pH a 2 y la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo de evaporación se trituró utilizando etanol. El precipitado se filtró y se secó con vacío. El filtrado también se evaporó a sequedad para proveer un producto crudo. m/z [228+1].

15 c) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(morfolinometil)tiazol-4-carboxamida

La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(morfolinometil)tiazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 2-(morfolinometil) tiazol-4- carboxílico clorhidrato (260 mg, 0.982 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (218 mg, 0.818 mmol). El producto se purificó mediante el lavado de la fase orgánica con HCl 1M, Na₂CO₃ 1M, salmuera y agua. Rendimiento 68.7 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.23 (d, 3H), 2.50 (t, 4H; superpuesto con DMSO), 3.61 (t, 4H), 3.85 (d, 2H), 4.32 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.43-4.50 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.46 (d, 1H). m/z [471.0 +1].

25 Ejemplo 150.

(R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-metoxietilamino)tiazol-4-carboxamida

a) (R)-2-bromo-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida

La (R)-2-bromo-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (100 mg, 0.384 mmol) y ácido 2-bromo- 1,3-tiazol-4- carboxílico (96 mg, 0.460 mmol). El producto se trituró utilizando éter etílico. Rendimiento 55.8%. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.12 (d, 3H), 4.27-4.52 (m, 3H), 6.97 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.00 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.64 (d, 1H).

30 b) (R)-2-bromo-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida

(R)-2-bromo-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida (71 mg, 0.158 mmol) se adicionó en un vial de microondas con piridina seca como un solvente. La mezcla se burbujeó con nitrógeno. Se adicionó 2-metoxi-etilamina (0.021 ml, 0.236 mmol) y la mezcla se calentó con microondas a 120 °C. Durante los próximos días se adicionó un total de 0.133 ml de 2-metoxi-etilamina y la mezcla de reacción se calentó, durante 3-12 h a la vez. El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 29.0 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.23 (d, 3H), 3.40-3.46 (m, 5H), 3.58 (t, 2H), 4.29 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.50-4.57 (m, 1H), 5.38 (t, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H).

40 Ejemplo 151.

N-((R)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(3-hidroxi-2-ilamino)tiazol-4-carboxamida

a) Metil 2-(3-hidroxi-2-ilamino)tiazol-4-carboxilato

Metil 2-aminotiazol-4-carboxilato (1.0, 6.32 mmol), 3-hidroxi-2-butanona (1.045 ml, 12.01 mmol) y ácido acético (2.278 g, 37.9 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano. Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (3.75 g, 17.70

mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se adicionó en dos porciones triacetoxiborohidruro de sodio (3.1 g) y la mezcla de reacción se agitó durante dos noches. Se adicionó lentamente NaHCO_3 1M y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. La fase de DCM se secó y evaporó para producir el 68.1 % del producto base. m/z [230.3+1].

5 b) ácido 2-(3-hidroxiбутан-2-ilamino)tiazol-4- carboxílico

Se disolvió el metil 2-(3-hidroxiбутан-2-ilamino)tiazol-4-carboxilato (1.092 g, 4.75 mmol) en mezcla de THF/agua (9:1) y se adicionó lentamente hidróxido de litio 1M (9.49 ml, 9.49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 1 h y se evaporó a sequedad. Se adicionaron DCM y agua y se ajustó el pH a 2. La fase acuosa ácida se lavó dos veces con DCM y se evaporó a sequedad. El residuo de evaporación se disolvió en etanol, la precipitación se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para proveer un producto crudo. m/z [216.3+1].

c) N-((R)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(3-hidroxiбутан-2-ilamino)tiazol-4-carboxamida

La N-((R)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(3-hidroxiбутан-2-ilamino)tiazol-4- carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 2-(3-hidroxiбутан-2-ilamino)tiazol-4-carboxílico (1.35 g, 6.24 mmol) y (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (1.356 g, 5.20 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 14.45 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; DMSO-d6): δ 0.98-1.19 (m, 9H), 3.57-3.72 (m, 2H), 4.23-4.47 (m, 3H), 4.67 (d, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.37-7.53 (m, 1 H), 7.69-7.80 (m, 1H), 7.80-7.85 (m, 1 H), 7.90-8.00 (m, 2H), 8.06-8.09 (m, 1H).

Ejemplo 152.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(hidroximetil)tiazol-4-carboxamida

20 a) (S)-etil 4-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoil)tiazol-2-carboxilato

(S)-etil 4-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoil)tiazol-2-carboxilato se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (600 mg, 2.301 mmol) y ácido 2,4-tiazoldicarboxílico, 2-etil éster (556 mg, 2.76 mmol). El producto se trituró utilizando éter etílico. Rendimiento 51.9 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; DMSO-d6): δ 1.18 (d, 3H), 1.34 (t, 3H), 4.29-4.58 (m, 5H), 6.97 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.94-7.96 (m, 2H), 8.02 (t, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.60 (d, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(hidroximetil)tiazol-4-carboxamida

Se adicionó borohidruro de sodio (86 mg, 2.262 mmol) en un matraz y la atmósfera se reemplazó con nitrógeno. se adicionó etanol seco y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se adicionó (S)-etil 4-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoil)tiazol-2-carboxilato (502 mg, 1.131 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente a RT mientras que se agita durante la noche. El producto crudo se enfrió a 0 °C, se adicionó gota a gota agua, el pH se ajustó a 7 y la mezcla se evaporó. Se adicionaron DCM y unas pocas gotas de metanol y el producto crudo se lavó con Na_2CO_3 1M y con agua. Rendimiento 58.6 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; DMSO-d6): δ 1.12 (d, 3H), 4.31 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.43-4.51 (m, 1H), 4.79 (d, 2H), 6.20 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.50 (d, 1H).

35 **Ejemplo 153.**

(S)-2-bromo-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida

Se preparó la (S)-2-bromo-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir del ácido 2-bromo- 1,3-tiazol-4- carboxílico (0.6 g, 2.88 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.627 g, 2.403 mmol). El producto se trituró utilizando éter etílico. Rendimiento 65.5 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; DMSO-d6): δ 1.12 (d, 3H), 4.23 (dd, 1H), 4.39 (dd, 1H), 4.42-4.50 (m, 1 H), 6.96 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.00-8.01 (m, 2H), 8.07 (dd, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.64 (d, 1H).

Ejemplo 154.

(R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(metilamino)tiazol-4-carboxamida

Se preparó la (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(metilamino)tiazol-4-carboxamida siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 2-(metilamino) tiazol-4- carboxílico (0.34 g, 2.149 mmol) y (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.467 g, 1.791 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 9.08 %. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; DMSO-d6): δ 1.12 (d, 3H), 2.85 (d, 3H),

4.30-4.42 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.95-7.96 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H).

Ejemplo 155.

(S)-2-amino-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)oxazol-4-carboxamida

5 La (S)-2-amino-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)oxazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 2-amino-1,3-oxazol-4-carboxílico (0.196 g, 1.527 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (0.437 g, 1.272 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 29.0 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.23 (d, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.29 (dd, 1H), 4.39 (dd, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 6.44 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.68 (s, 1H).

Ejemplo 156.

(S)-2-amino-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida

15 La (S)-2-amino-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)tiazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 2-amino tiazol-4-carboxílico (0.504 g, 3.49 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (0.8 g, 2.91 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 16.65 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.24 (d, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.30 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.63 (d, 1H).

Ejemplo 157.

20 (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)tiazol-4-carboxamida

25 Se adicionó la (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(piperidin-4-il)tiazol-4-carboxamida (80 mg, 0.176 mmol) en un matraz con atmósfera de nitrógeno. La piridina seca se adicionó junto con metanosulfonyl cloruro (20.14 mg, 0.176 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de agua. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con Na₂CO₃ 1 M y agua. El producto se trituró utilizando éter etílico. Rendimiento 35.5 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.29 (d, 3H), 1.92 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.81 (dd, 1H), 2.84 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 4.34 (dd, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.59 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.01 (s, 1H).

Ejemplo 158.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-metoxietilamino)tiazol-4-carboxamida

30 (S)-2-bromo-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida (0.2 g, 0.444 mmol) y piridina seca se adicionaron en un vial de microondas con atmósfera de nitrógeno. Se adicionó 2-metoxietilamina (0.193 ml, 2.219 mmol) y la mezcla se calentó con microondas a 120°C, durante 10 h. Posteriormente un total de 0.232 ml de 2-metoxietilamina se adicionó y la mezcla se calentó, durante otro 10 h. El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 47.8 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.22 (d, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 4.29 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.54 (m, 1H), 5.39 (t, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H).

Ejemplo 159.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

40 El compuesto base se preparó como se describe en el Ejemplo 34(d), a partir de ácido 1-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxílico (47.5 mg, 0.251 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (70 mg, 0.251 mmol). El precipitado que se formó durante la reacción se separó por filtración de la mezcla de reacción, se lavó con 2 x 5 ml de agua y se secó con vacío a 40 °C. Rendimiento 73.7 %. ¹H-RMN (400MHz; DMSO-d₆): δ 1.18 (d, 3H), 4.31-4.42 (m, 2H), 4.43-4.54 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.79-8.01 (m, 5H), 8.39 (d, 1H), 8.66-8.73 (m, 2H), 8.77 (d, 1H).

Ejemplo 160.

(S)-2-bromo-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)tiazol-4-carboxamida

La (S)-2-bromo-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)tiazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxílico (0.909 g, 4.37 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzoniitrilo (1 g, 3.64 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 45.0 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.25 (d, 3H), 2.61 (s, 3H), 4.29 (dd, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.60 (m, 1H), 6.46 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.04 (s, 1H).

Ejemplo 161.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-((dimetilamino)metil)tiazol-4-carboxamida

a) Etil 2-((dimetilamino)metil)tiazol-4-carboxilato

Se disolvieron el ácido 2-clorometil-tiazol-4-carboxílico etil éster (500 mg, 2.431 mmol) y carbonato de potasio (504 mg, 3.65 mmol) en DMF seco. Se adicionó lentamente dimetilamina clorhidrato (218 mg, 2.67 mmol) en DMF seco a la mezcla de reacción y se agitó a RT durante tres noches. Se adicionó DCM y la mezcla se lavó con NaHCO₃ concentrado y agua. La fase orgánica se evaporó a sequedad y el producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 34.2 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.41 (t, 3H), 2.49 (s, 6H), 3.99 (s, 2H) 4.43 (q, 2H), 8.20 (s, 1H).

b) Ácido 2-((dimetilamino)metil)tiazol-4-carboxílico

El etil 2-((dimetilamino)metil)tiazol-4-carboxilato (147 mg, 0.686 mmol) se disolvió en mezcla THF/metanol (9:1) y se adicionó lentamente hidróxido de litio 1M (1.372 ml, 1.372 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 3 h, se ajustó el pH a 2 y la mezcla se evaporó a sequedad para producir el compuesto base como un producto crudo. m/z [186.2+1].

c) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-((dimetilamino)metil)tiazol-4-carboxamida

La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-((dimetilamino)metil)tiazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzoniitrilo (0.149 g, 0.573 mmol) y 2-((dimetilamino)metil)ácido tiazol-4-carboxílico (128 mg, 0.687 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 0.814 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.26 (d, 3H), 2.37 (s, 6H), 3.76 (d, 2H), 4.32 (dd, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.59 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.06 (s, 1H).

Ejemplo 162.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)oxazol-4-carboxamida

a) Etil 2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)oxazol-4-carboxilato

El etil 2-(4-piperidino)-1,3-oxazol-4-carboxilato (500 mg, 2.230 mmol) y trietilamina (0.466 ml, 3.34 mmol) se disolvieron en DCM seca y se enfriaron a 0°C. Se adicionó lentamente metanosulfonyl cloruro (0.190 ml, 2.453 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. Se adicionó con cuidado una pequeña cantidad de agua y la fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ 1 M y agua. La fase orgánica se secó y evaporó para producir el compuesto base 89 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.38 (t, 3H), 1.97-2.11 (m, 2H), 2.15-2.24 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.88-3.07 (m, 3H), 3.72-3.82 (m, 2H), 4.39 (q, 2H), 8.17 (s, 1H).

b) Ácido 2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)oxazol-4-carboxílico

Se disolvió el etil 2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)oxazol-4-carboxilato (590 mg, 1.951 mmol) en mezcla THF/metanol (9:1) y se adicionó lentamente hidróxido de litio 1M (3.90 ml, 3.90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 1 h, se diluyó con agua y se ajustó el pH a 1.5. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo se combinaron y evaporaron para producir el compuesto base (74.7 %). ¹H-RMN (400 MHz; DMSO): δ 1.68-1.81 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 2H), 2.85-2.96 (m, 5H), 2.99-3.10 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 13.02 (bs, 1H).

c) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)oxazol-4-carboxamida

La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)oxazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir del ácido 2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)oxazol-4-carboxílico (0.4 g, 0.1458 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzoniitrilo (0.317 g, 0.1215 mmol). El producto se purificó mediante la extracción de este a partir de DCM con HCl 0.1 M, Na₂CO₃ 1 M, agua y

salmuera. Rendimiento 87 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.25 (d, 3H), 1.97 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.89 (m, 3H), 3.81 (m, 2H), 4.30 (dd, 1H), 4.41 (dd, 1H), 4.57 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.11 (s, 1H).

Ejemplo 163.

5 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-(2-fluoroetil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida (130 mg, 0.269 mmol) se suspendió en THF (5 ml). Se adicionaron carbonato de cesio (123 mg, 0.376 mmol) y 1-yodo-2-fluoroetano (0.066 ml, 0.807 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a RT. Al día siguiente, se
10 adicionaron 0.2 ml de 1-yodo-2-fluoroetano y la mezcla se dejó reaccionar durante el fin de semana. Se adicionó 1 ml de agua y la mezcla de reacción se evaporó. El producto se purificó con LC/MS-trigger. Rendimiento 27.5 %. ¹H-RMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.22 (d, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.13-4.24 (m, 2H), 4.29 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.52-4.62 (m, 1H), 4.59-4.74 (m, 2H), 6.59 (d, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.73-7.75 (m, 1H), 7.78 (bs, 1H).

Ejemplo 164.

15 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(hidroximetil)tiazol-4-carboxamida

a) (S)-etil 4-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilcarbamoil)tiazol-2-carboxilato

(S)-etil 4-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilcarbamoil)tiazol-2-carboxilato se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzotriilo (400 mg, 1.165 mmol) y ácido 2,4-tiazoldicarboxílico, 2-etil éster 234 mg, 1.165 mmol). El producto se purificó por
20 medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 16.1 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.31 (d, 3H), 1.44 (t, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.31-4.46 (m, 2H), 4.50 (q, 2H), 4.56-4.68 (m, 1H), 6.42 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.80 (bd, 1H), 8.34 (s, 1H).

c) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(hidroximetil)tiazol-4-carboxamida

Se adicionó borohidruro de sodio (14.21 mg, 0.376 mmol) en un matraz y la atmósfera se reemplazó con nitrógeno.
25 Se adicionó etanol seco y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Luego se adicionó (S)-etil 4-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilcarbamoil)tiazol-2-carboxilato (86 mg, 0.188 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente a RT mientras que se agita durante la noche. El producto crudo se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 7 y la mezcla se evaporó. Se adicionaron DCM y unas pocas gotas de metanol y el producto crudo se lavó con Na₂CO₃ 1M y con agua. Rendimiento 89 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.13 (d, 3H), 2.53 (s, 3H), 4.23 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.75 (d, 2H), 6.21 (t, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.43 (d, 1H).

Ejemplo 165.

(S)-N₄-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-N₂,N₂-dimetiltiazol-2,4-dicarboxamida

La (S)-N₄-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-N₂,N₂-dimetiltiazol-2,4-dicarboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir del ácido (S)-4-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilcarbamoil)tiazol-2-carboxílico (0.2 g, 0.428 mmol) y dimetilamina clorhidrato (0.029 g, 0.357 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 23.42 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.18 (d, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.37 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.43 (s, 1H).

Ejemplo 166.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(dimetilamino)tiazol-4-carboxamida

Se adicionó (S)-2-bromo-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida (0.247 g, 0.531 mmol) en un tubo de prueba de microondas con piridina seca. La mezcla se burbujeó con nitrógeno y se
45 adicionó dimetilamina 2 M en THF (1.329 ml, 2.66 mmol). La mezcla de reacción se calentó con microondas a 120 °C, durante 10 h. El producto crudo se evaporó, se diluyó con DCM, se lavó con Na₂CO₃ 1M y con agua. El producto se purificó con cromatografía instantánea. Rendimiento 63.2 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.25 (d, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.00 (s, 6H), 4.32 (dd, 1H), 4.41 (dd, 1H), 4.55 (m, 1H), 6.41 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.74 (d, 1H).

Ejemplo 167.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxamida

a) Ácido 2-(trifluorometil) tiazol-4- carboxílico

5 El etil 2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxilato (400 mg, 1.176 mmol) se disolvió en mezcla THF/metanol (9:1) y se adicionó lentamente hidróxido de litio 1M (3.55 ml, 3.55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 1 hora, se ajustó el pH a 2 y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo se combinaron, se secaron y evaporaron a sequedad. Rendimiento 93 %. m/z [197.1+1]

b) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxamida

10 La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (376 mg, 1.370 mmol) y ácido 2-(trifluorometil) tiazol-4- carboxílico (324 mg, 1.644 mmol). El producto se trituró utilizando DCM y heptano. Rendimiento 13.35 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.27 (d, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.31 (dd, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.33 (s, 1H).

Ejemplo 168.

1-4-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)carbamoil)tiazol-2-il)etil acetato

20 La N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-hidroxietil)tiazol-4-carboxamida (0.1 g, 0.233 mmol) y DMAP (2.87 mg, 0.023 mmol) se adicionaron en un matraz con atmósfera de nitrógeno. Se adicionó piridina, la mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó gota a gota anhídrido acético (0.023 ml, 0.244 mmol). La mezcla se calentó lentamente a RT y se agitó. Después de 2.5 h la mezcla se evaporó. El producto se purificó con cromatografía instantánea. Rendimiento 80 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.27 (d, 3H), 1.59 (dd, 3H), 2.15 (d, 3H), 2.56 (d, 3H), 4.33 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.60 (m, 1H), 6.03-6.11 (m, 1H), 6.43 (d, 1H), 7.50-7.58 (m, 3H), 7.77-7.88 (m, 1H), 8.05 (s, 1H).

Ejemplo 169.

25 (S)-2-((1H-imidazol-1-il)metil)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)oxazol-4-carboxamida

a) Ácido 2-(clorometil)oxazol-4- carboxílico

30 El metil 2-(clorometil)-1,3-oxazol-4-carboxilato (1.0 g, 5.70 mmol) se disolvió en mezcla THF/metanol (9: 1) y se adicionó lentamente hidróxido de litio 1 M (11.39 ml, 11.39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 1 h, se diluyó con agua y se ajustó el pH a 2. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo se combinaron, se secaron y evaporaron a sequedad para producir el compuesto base (94 %). ¹H-RMN (400 MHz; DMSO₃): δ 4.93 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 13.20 (bs, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(clorometil)oxazol-4-carboxamida

35 La 2-(clorometil)oxazol-4-ácido carboxílico (400 mg, 2.476 mmol) y 1,3-DCC (5110 mg, 2.476 mmol) se disolvieron en DCM seca y se agitaron por 30 min. Se adicionó (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (646 mg, 2.476 mmol) en DCM seca a la mezcla de reacción y se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se evaporó a sequedad y el producto se purificó con cromatografía instantánea. Rendimiento 36.9 %. m/z [404.3 + 1].

c) S)-2-((1H-imidazol-1-il)metil)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)oxazol-4-carboxamida

40 En un matraz, se adicionó hidruro de sodio (11.87 mg, 0.297 mmol) con atmósfera de nitrógeno. El matraz se enfrió a 0° C y se adicionó DMF a través de un septo. Se adicionó imidazol (13.47 mg, 0.198 mmol) y la mezcla se agito, durante 60 min a RT. La mezcla de nuevo se enfrió a 0 °C y se adicionó gota a gota (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(clorometil)oxazol-4-carboxamida (80 mg, 0.198 mmol) en DMF. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a RT. Se evaporó la DMF y el producto crudo resultante se disolvió en DCM, se lavó con salmuera y se evaporó. El producto se trituró utilizando éter etílico y se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 8.23 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.24 (d, 3 H), 4.29 (dd, 1H), 4.41 (dd, 1H), 4.58 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.64 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.17 (s, 1H).

Ejemplo 170.

(S)-N4-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-N2,N2-dimetiltiazol-2,4-dicarboxamida

Se preparó la (S)-N4-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-N2,N2-dimetiltiazol-2,4-dicarboxamida siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir del ácido (S)-4-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoi)l-tiazol-2-carboxílico (0.2 g, 0.340 mmol) y dimetilamina clorhidrato (0.023 g, 0.283 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea y se trituró utilizando éter etílico, respectivamente. Rendimiento 4.18 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.27 (d, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 4.23 (dd, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.62 (m, 1H), 6.41 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.27 (s, 1H).

Ejemplo 171.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-4-carboxamida

a) (S)-etil 4-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoi)l-tiazol-2-carboxilato

Se preparó el (S)-etil 4-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoi)l-tiazol-2-carboxilato siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (540 mg, 2.071 mmol) y ácido 2,4-tiazoldicarboxílico, 2-etil éster (500 mg, 2.485 mmol). Rendimiento 82 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO₃): δ 1.18 (d, 3H), 1.35 (t, 3H), 4.35 (dd, 1H), 4.39-4.57 (m, 4H), 6.94 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.02 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.61 (d, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-4-carboxamida

(S)-etil 4-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoi)l-tiazol-2-carboxilato (0.755g, 1.701 mmol) se disolvió en THF seco con atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a -78 °C con baño de acetona-hielo seco. Se adicionó bromuro de metilmagnesio, solución 3M en Et₂O (1.134 ml, 3.40 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a RT. Después la reacción se terminó, se adicionó cloruro de amonio saturado, agua y DCM. La fase orgánica se lavó con agua. El producto se purificó con cromatografía instantánea. Rendimiento 4.24 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.28 (d, 3H), 1.65 (d, 6H), 3.00 (s, 1H), 4.35 (dd, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.58 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.00 (s, 1H).

Ejemplo 172.

(R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)-oxazol-4-carboxamida

La (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)-oxazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir del ácido 4-oxazol-carboxílico (0.2 g, 1.769 mmol) y (R)-4-(1-(2-aminobutil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (0.532 g, 1.474 mmol). El producto se trituró utilizando éter etílico. Rendimiento 29.9 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.02 (t, 3H), 1.58 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 4.39 (m, 3H), 6.43 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.22 (d, 1H).

Ejemplo 173.

(S)-4-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoi)l-tiazol-2-il)metilo 2-(dimetilamino)acetato

El (S)-4-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoi)l-tiazol-2-il)metilo 2-(dimetilamino) acetato se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de N,N-dimetilglicina (0.062 g, 0.597 mmol) y (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(hidroximetil)tiazol-4-carboxamida (0.2 g, 0.498 mmol). El producto se trituró utilizando éter etílico y purificó por medio de cromatografía instantánea, respectivamente. Rendimiento 39.5 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.25 (d, 3H), 2.39 (s, 6H), 3.30 (s, 2H), 4.31 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.60 (m, 1H), 5.43 (d, 2H), 6.63 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.12 (s, 1H).

Ejemplo 174.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1H-pirazol-3-il)tiazol-4-carboxamida

a) N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)tiazol-4-carboxamida

5 (S)-2-bromo-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida (300 mg, 0.666 mmol), ácido 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico pinacol éster (222 mg, 0.799 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (23 mg, 0.020 mmol), THF y solución de Na₂CO₃ 2M se adicionaron en un matraz de microondas y se calentó en un microondas a 120°C, durante 2 h. Se adicionaron ácido 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico pinacol éster (37 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (8 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C, durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó dos veces con solución de Na₂CO₃. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 3.7 %. m/z [522.0 + 1].

b) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1H-pirazol-3-il)tiazol-4-carboxamida

10 La N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)tiazol-4-carboxamida (13 mg, 0.025 mmol) en un matraz, se adicionó con atmósfera de nitrógeno. Se adicionó 10 % de HCl/EtOH (0.028 ml, 0.062 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT, durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con Na₂CO₃ 1M. La fase orgánica se secó, se filtró y evaporó. Rendimiento 94 %.¹HRMN (400 MHz; MeOD): δ 1.30 (d, 3H), 4.38 (dd, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.59 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.06 (s, 1H).

Ejemplo 175.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1H-imidazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

20 a) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

25 En un matraz que contiene 3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-ácido carboxílico (0.148 g, 0.350 mmol) y se adicionaron HOBt anhidro (0.047 g; 0.350 mmol), diclorometano (2 ml), DIPEA (0.122 ml; 0.700 mmol) y EDCI (0.067 g; 0.350 mmol) y se agitó por 10 min a RT. Se adicionó (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0.100 g, 0.269 mmol) disuelto en 2 ml de diclorometano y la mezcla resultante se agitó durante la noche. Al día siguiente la temperatura se elevó a 50 °C y se adicionó más EDCI (0.067 g; 0.350 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar con agitación, durante 4 h. Se adicionó DCM y la capa orgánica se extrajo con Na₂CO₃ 1M y agua. La capa orgánica luego se evaporó y el residuo se purificó con cromatografía instantánea. LC-MS: [M+1] = 684.133.

30 b) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1H-imidazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

35 En un matraz que contiene (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (0.073 g, 0.107 mmol), se adicionó una mezcla que contiene THF (9 ml), ácido fórmico (2.459 ml, 53.4 mmol) y agua (0.1 ml). La mezcla resultante se agitó a RT, durante 24 h. Los solventes se evaporaron. Se adicionó acetonitrilo (15 ml) y se evaporaron. Este se repitió 3 veces más. El producto se purificó con LC/MS-trigger. Rendimiento 46.3 %. ¹H-RMN (400MHz; DMSO-d₆): δ 1.21 (d, 3H), 4.32-4.40 (m, 2H), 4.42-4.54 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.81-7.92 (m, 4H), 7.94 (s, 1H), 9.43 (d, 1H), 12.69 (s, 1H).

Ejemplo 176.

N-((R)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)-2-(1-hidroxietil)tiazol-4-carboxamida

a) (R)-4-(1-(2-aminobutil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

40 El (R)-4-(1-(2-aminobutil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo se preparó siguiendo el método del Ejemplo 99 a partir de 2-cloro-3-metil-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (2.0 g, 9.19 mmol) y (R)-tert-butil 1-hidroxibutan- 2-il-carbamato (3.48 g, 18.38 mmol). Rendimiento 56.5 %. m/z [288.8 + 1].

b) (R)-2-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)tiazol-4-carboxamida

45 La (R)-2-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)tiazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (R)-4-(1-(2-aminobutil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (489 mg, 1.355 mmol) y ácido 2-acetil-tiazol-4- carboxílico (278 mg, 1.626 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 11.4 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.05 (t, 3H), 1.56-1.67 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 4.36-4.52 (m, 3H), 6.42 (d, 1H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.88 (d, 1H), 8.39 (s, 1H).

c) N-((R)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)-2-(1-hidroxietil)tiazol-4-carboxamida

Se adicionó borohidruro de sodio (7.19 mg, 0.190 mmol) en un matraz, y la atmósfera se reemplazó con nitrógeno. Se adicionó etanol seco y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se adicionó (R)-2-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metil-fenil)-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)tiazol-4-carboxamida (42 mg, 0.095 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente a RT mientras que se agita durante la noche. El producto crudo se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a aproximadamente 3 y la mezcla se evaporó. Se adicionó DCM al 5%/MeOH y el producto crudo se lavó con NaHCO₃ 1 M, agua y se secaron. Rendimiento 74.2 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.03 (m, 3H), 1.56-1.59 (m, 3H), 2.54 & 2.55 (2x amplitud s, 3H), 4.34-4.46 (m, 3H), 5.07 (dd, 1H), 6.41-6.43 (m, 1H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.80-7.89 (m, 1H), 8.02 (s, 1H).

10 Ejemplo 177.

N-((S)-2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-5-(1-hidroxietil)isoxazol-3-carboxamida

a) ácido 5-acetilisoxazol-3- carboxílico

15 El etil 5-acetilisoxazol-3-carboxilato (300 mg, 1.638 mmol) se disolvió en mezcla THF/metanol (9:1) y se adicionó lentamente hidróxido de litio 1M (3.28 ml, 3.28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 40 min, se diluyó con agua y se ajustó el pH a 3. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo se combinaron, se lavó con salmuera, se secó y evaporó a sequedad para producir el compuesto base (29.9%). m/z [155.1 +1].

b) (S)-5-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-isoxazol-3-carboxamida

20 La (S)-5-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-isoxazol-3-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (106 mg, 0.408 mmol) y ácido 5-acetilisoxazol-3- carboxílico (76 mg, 0.490 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 24.6 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.63 (d, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.91-4.00 (m, 1H), 4.59-4.69 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.67-7.77 (m, 2H), 7.82 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H).

25 c) N-((S)-2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-5-(1-hidroxietil)isoxazol-3-carboxamida

30 En un matraz, se adicionó borohidruro de sodio (6.41 mg, 0.169 mmol) y la atmósfera se reemplazó con nitrógeno. Se adicionó etanol seco y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se adicionó (S)-5-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)isoxazol-3-carboxamida (33.7 mg, 0.085 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente a RT mientras que se agita durante la noche. El producto crudo se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a aproximadamente 3 y la mezcla se evaporó. Se adicionó 5 % de DCM/MeOH y el producto crudo se lavó con NaHCO₃ 1M, agua y se secó. Rendimiento 96 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.57-1.65 (m, 3H) 3.75-3.84 (m, 1H), 3.87-3.95 (m, 1H), 4.57-4.67 (m, 1H), 5.03 (q, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.65-7.69 (2 x s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H).

Ejemplo 178.

35 (S)-2-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)oxazol-4-carboxamida

40 La (S)-2-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)oxazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir del ácido 2-acetiloxazol-4-carboxílico (372 mg, 2.400 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (549 mg, 2.000 mmol). El producto se trituró utilizando éter etílico y se purificó por medio de cromatografía instantánea, respectivamente. Rendimiento 12.47 %. ¹H-RMN (400 MHz;CDCl₃): δ 1.27 (d, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.31 (dd, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.64 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 8.31 (s, 1H).

Ejemplo 179.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-picolinamida

45 La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)picolinamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido picolínico (0.227 g, 1.841 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)- 2-cloro-benzonitrilo (0.4 g, 1.534 mmol). Rendimiento 73.7 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.26 (d, 3H), 4.31 (dd, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.62 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.86 (d, 1H).

Ejemplo 180.

N-((S)-2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-(1-hidroxietil)oxazol-4-carboxamida

a) (S)-2-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propil)oxazol-4-carboxamida

5 La (S)-2-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-oxazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (521 mg, 2.00 mmol) y ácido 2-acetiloxazol-4-carboxílico (372 mg, 2.40 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 36.0 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.62 (d, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.75-3.98 (m, 2H), 4.59-4.71 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.32 (s, 1H).

b) N-((S)-2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-(1-hidroxietil)oxazol-4-carboxamida

10 En un matraz, se adicionó borohidruro de sodio (0.051 g, 1.352 mmol) y la atmósfera se reemplazó con nitrógeno. Se adicionó etanol seco y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se adicionó (S)-2-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)oxazol-4-carboxamida (0.269 g, 0.676 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente a RT mientras que se agita durante la noche. El producto crudo se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó por debajo de 7 y la mezcla se evaporó. Se adicionó 5 % de DCM/MeOH y el producto crudo se lavó con NaHCO₃ 1M, 15 agua y se secó. Rendimiento 84 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.58 (d, 3H), 1.61 (d, 3H), 2.40 (d, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.15 (s, 1H).

Ejemplo 181.

N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-hidroxietil)oxazol-4-carboxamida

20 En un matraz, se adicionó borohidruro de sodio (0.037 g, 0.971 mmol) y la atmósfera se reemplazó con nitrógeno. Se adicionó etanol seco y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se adicionó (S)-2-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)oxazol-4-carboxamida (0.2 g, 0.486 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente a RT mientras que se agita durante la noche. El producto crudo se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó por debajo de 7 y la mezcla se evaporó. Se adicionó 5 % de DCM/MeOH y el producto crudo se lavó con NaHCO₃ 1 M, 25 agua y se secó. El producto se purificó con cromatografía instantánea. Rendimiento 55.4 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.25 (d, 3H), 1.59 (d, 3H), 2.50 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 4.30 (dd, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.54 (m, 4H), 8.14 (s, 1H).

Ejemplo 182.

(S)-2-(3-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoil)isoxazol-5-il)propan-2-il acetato

30 La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-3-carboxamida (97 mg, 0.234 mmol) y DMAP (2.89 mg, 0.023 mmol) se disolvieron en piridina con atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se adicionó anhídrido acético (25.1 mg, 0.246 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 2 h a RT. La mezcla de nuevo se enfrió a 0 °C y se adicionaron 10 ml de anhídrido acético. La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche después de lo cual el solvente se evaporó. Rendimiento 99 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.22 (d, 3H), 1.80 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 4.25 (dd, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.58 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.09 (d, 1H).

Ejemplo 183.

(S)-5-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)isoxazol-3-carboxamida

40 La (S)-5-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)isoxazol-3-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir del ácido 5-acetilisoxazol-3-carboxílico (0.200 g, 1.292 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0.3 g, 1.076 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 16.09 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.26 (d, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.26 (dd, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.61 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.04 (d, 1H).

Ejemplo 184.

45 N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)isoxazol-3-carboxamida

En un matraz, se adicionó borohidruro de sodio (0.012 g, 0.308 mmol) y la atmósfera se reemplazó con nitrógeno. Se adicionó etanol seco y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se adicionó (S)-5-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)isoxazol-3-carboxamida (0.064 g, 0.154 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente a RT mientras que se agita durante la noche. El producto crudo se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó por debajo de 7 y la mezcla se evaporó. Se adicionó 5 % de DCM/MeOH y el producto crudo se lavó con NaHCO₃ 1M, agua y se secó. Rendimiento 81 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.16 (d, 3H), 1.40 (dd, 3H), 4.32 (d, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 5.78 (dd, 1H), 6.53 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.75 (d, 1H).

Ejemplo 185.

10 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1H-pirazol-3-il)oxazol-4-carboxamida

a) Ácido 2-bromooxazol-4- carboxílico

15 El etil 2-bromo-1,3-oxazol-4-carboxilato (2.5 g, 11.36 mmo) se disolvió en mezcla THF/metanol (9:1) y se adicionó lentamente hidróxido de litio 1M (22.73 ml, 22.73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 1 h, se diluyó con agua y se ajustó el pH a 2. El precipitado formado se filtró y se secó para producir el compuesto base (1.1 g). El filtrado se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo se combinaron, se secaron y evaporaron a sequedad para producir el compuesto base 0.85 g. Rendimiento total 88 %. m/z [192.0 +1]

b) (S)-2-bromo-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-2-il)propan-2-il)oxazol-4-carboxamida

20 La (S)-2-bromo-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)oxazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (741 mg, 2.82 mmol) y ácido 2-bromooxazol-4- carboxílico (850 mg, 3.41 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 12.4 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.20 (d, 3H), 4.18-4.47 (m, 2H), 4.51-4.65 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.92-7.99 (m, 3H), 8.21 (s, 1H).

c) N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)oxazol-4-carboxamida

25 En un matraz de microondas, se adicionaron (S)-2-bromo-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)oxazol-4-carboxamida (153 mg, 0.352 mmol), ácido 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico pinacol éster (490 mg, 1.760 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (4.07 mg, 3.52 umol), THF y solución de Na₂CO₃ 2M y se calentó a 100 °C, durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó dos veces con solución de NaHCO₃. La fase orgánica se secó y evaporó a sequedad. El producto se purificó dos veces por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 31.4 %. m/z [506.0 + 1].

d) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1H-pirazol-3-il)oxazol-4-carboxamida

35 En un matraz, se adicionó N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol- 5-il)oxazol-4-carboxamida (56 mg, 0.111 mmol) con atmósfera de nitrógeno. Se adicionó 10 % de HCl/EtOH (0.126 ml, 0.277 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT, durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con Na₂CO₃ 1M. La fase orgánica se secó, se filtró y evaporó. El producto se trituró utilizando acetonitrilo y THF, respectivamente. Rendimiento 29.6 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.27 (d, 3H), 4.31 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.61 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 10.78 (s, 1H).

Ejemplo 186.

40 N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-hidroxietil)tiazol-4-carboxamida

45 En un matraz, se adicionó borohidruro de sodio (0.056 g, 1.477 mmol) y la atmósfera se reemplazó con nitrógeno. Se adicionó etanol seco y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se adicionó (S)-2-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida (0.316 g, 0.738 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente a RT mientras que se agita durante la noche. El producto crudo se enfrió a 0 °C, se adicionaron unas pocas gotas de agua, el pH se ajustó por debajo de 7 y la mezcla se evaporó. Se adicionó 5 % de DCM/MeOH y el producto crudo se lavó con NaHCO₃ 1M, agua y se secó. Rendimiento 68.1 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.13 (d, 3H), 1.40 (dd, 3H), 2.52 (s, 3H), 4.37 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 6.24 (t, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.37 (dd, 1H).

Ejemplo 187.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-isopropil-1-(3-isopropil-1H-pirazol-5-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida

5 La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-isopropil-1-(3-isopropil-1H-pirazol-5-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 3-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.284 g, 1.841 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.4 g, 1.534 mmol). Rendimiento 1.883 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.23 (dd, 6H), 1.27 (d, 3H), 1.32 (dd, 6H), 2.94 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.32 (dd, 1H), 4.47 (dd, 1H), 4.63 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.80 (d, 1H).

Ejemplo 188.

10 3-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-5-carboxamida

3-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir del ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (84 mg, 0.542 mmol) y 4-(1-(1-amino-3-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (125 mg, 0.452 mmol). El producto se trituró utilizando éter etílico y acetonitrilo, respectivamente. Rendimiento 6.49 %. ¹H-RMN (400 MHz; MeOD): δ 2.51 (s, 3H), 3.88 (m, 2H), 3.97 (dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 4.65 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H).

Ejemplo 189.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-metoxietilamino)tiazol-4-carboxamida

20 La (S)-2-bromo-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida (0.2 g, 0.430 mmol) se adicionó en un vial de microondas con piridina seca como un solvente con atmósfera de nitrógeno. Se adicionó 2-metoxietilamina (0.187 ml, 2.152 mmol) y la mezcla se calentó con microondas a 120 °C. Al día siguiente se adicionaron un total de 0.187 ml de 2-metoxietilamina y la mezcla de reacción se calentó, durante otras 3 h. La mezcla de reacción se evaporó y el producto crudo disuelto en DCM, se lavó con Na₂CO₃, agua y salmuera. El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 38.5 %. ¹H-RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.25 (d, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.40-3.43 (m, 2H), 3.46-3.49 (m, 2H), 4.34 (dd, 1H), 4.41 (dd, 1H), 4.47-4.56 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H).

Ejemplo 190.

N-((S)-2-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-(1-hidroxietyl)oxazol-4-carboxamida

a) (S)-2-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propil)oxazol-4-carboxamida

30 La (S)-2-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propil)oxazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ((S)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (549 mg, 2.00 mmol) y ácido 2-acetiloxazol-4-carboxílico (372 mg, 2.40 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 33.4 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.63 (d, 3H), 2.58 (d, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.78-3.98 (m, 2H), 4.60-4.71 (m, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.44-7.62 (m, 4H), 8.31 (s, 1H).

35 b) N-((S)-2-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-(1-hidroxietyl)oxazol-4-carboxamida

En un matraz, se adicionó borohidruro de sodio (0.055 g, 1.462 mmol) y la atmósfera se reemplazó con nitrógeno. Se adicionó etanol seco y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se adicionó (S)-2-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propil)oxazol-4-carboxamida (0.301 g, 0.731 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente a RT mientras que se agita durante la noche. El producto crudo se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 6 y la mezcla se evaporó. Se adicionó 5 % de metanol/DCM y el producto crudo se lavó con NaHCO₃ 1 M y con agua. La mezcla se secó y evaporó. Rendimiento 94 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.57 (d, 3H), 1.61 (d, 3H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.87-3.94 (m, 1H), 4.59-4.68 (m, 1H), 4.87-4.96 (m, 1H), 6.43 (d, 1H), 7.34-7.42 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 8.14 (s, 1H).

Ejemplo 191.

45 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-metoxietilamino)oxazol-4-carboxamida

a) (S)-2-bromo-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)oxazol-4-carboxamida

(S)-2-bromo-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)oxazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ((S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (742 mg, 2.70 mmol) y ácido 2-bromooxazol-4- carboxílico (492 mg, 2.56 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 6.2 %. m/z [448.7+1].

5 b) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-metoxietilamino)oxazol-4-carboxamida

Se adicionó (S)-2-bromo-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)oxazol-4-carboxamida (0.180 g, 0.401 mmol) en un vial de microondas con piridina seca como un solvente. La mezcla se burbujeó con nitrógeno. Se adicionó 2-Metoxietilamina (0.129 ml, 2.407 mmol) y la mezcla se calentó con microondas a 120 °C, durante 2 h. El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 15.65 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.24 (d, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.44 (t, 2H), 3.51 (t, 2H), 4.30 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.51-4.60 (m, 1H), 5.07 (t, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.67 (s, 1H).

Ejemplo 192.

(R)-5-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)isoxazol-3-carboxamida

15 (R)-5-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-isoxazol-3-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 5-acetilisoxazol-3- carboxílico (0.314 g, 2.025 mmol) y (R)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.44 g, 1.688 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 19.16 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.63 (d, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.79-3.87 (m, 1H), 3.92-3.99 (m, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.69-7.74 (m, 2H), 7.82 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H).

20 **Ejemplo 193.**

(S)-2-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida

La (S)-2-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 2-acetiltiazol-4- carboxílico (0.680 g, 3.49 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (0.8 g, 2.91 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 30.0 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.30 (d, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.35 (dd, 1H), 4.47 (dd, 1H), 4.61-4.69 (m, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.49-7.54 (m, 3H), 7.95 (d, 1H), 8.39 (s, 1H).

Ejemplo 194.

(S)-2-amino-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)oxazol-4-carboxamida

30 La (S)-2-amino-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)-oxazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir del ácido 2-amino-1,3-oxazol-4- carboxílico (343 mg, 2.68 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminobutil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (613 mg, 2.231 mmol). El producto se trituró utilizando éter etílico. Rendimiento 4.32 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 0.86 (t, 3H), 1.41-1.51 (m, 2H), 4.18-4.39 (m, 3H), 6.78 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.94-8.00 (m, 2H), 8.08 (s, 1H).

Ejemplo 195.

35 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-((2,5-dioxopirrolidin-1-il)metil)oxazol-4-carboxamida

Se disolvieron la (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(clorometil)oxazol-4-carboxamida (0.132 g, 0.327 mmol) y el carbonato de potasio (0.068 g, 0.490 mmol) en DMF seco con atmósfera de nitrógeno. Se adicionó succinimida (0.036 g, 0.359 mmol) y la mezcla se agitó a RT, durante 4.5 h. Se adicionó DCM y la fase orgánica se lavó con agua. El producto se trituró utilizando éter etílico, DCM y finalmente por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 16.92 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.23 (d, 3H), 2.83 (s, 4H), 4.29 (dd, 1H), 4.39 (dd, 1H), 4.51-4.59 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 6.63 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.11 (s, 1H).

Ejemplo 196.

N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-hidroxietil)oxazol-4-carboxamida

45 a) (S)-2-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)oxazol-4-carboxamida

(S)-2-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-oxazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (600 mg, 2.301 mmol) y ácido 2-acetiloxazol-4-carboxílico (428 mg, 2.76 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 11.6 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.26 (d, 3H), 2.68 (s, 3H), 4.26-4.33 (m, 1H), 4.40-4.47 (m, 1H), 4.55-4.68 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.31 (s, 1H).

b) N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-hidroxiethyl)oxazol-4-carboxamida

En un matraz, se adicionó borohidruro de sodio (0.019 g, 0.498 mmol) y la atmósfera se reemplazó con nitrógeno. Se adicionó etanol seco y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. La (S)-2-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)oxazol-4-carboxamida (0.099 g, 0.249 mmol) se adicionó y la mezcla de reacción se calentó lentamente a RT mientras que se agita durante la noche. El producto crudo se enfrió a 0 °C, el pH se ajustó a 6 y la mezcla se evaporó. Se adicionó 5% de DCM/MeOH y el producto crudo se lavó con NaHCO₃ 1M, agua y se secaron. Rendimiento 89 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.22 (d, 3H), 1.63 (d, 3H), 2.51 (s, 1H), 4.25-4.31 (m, 1H), 4.41 (dd, 1H), 4.54-4.63 (m, 1H), 5.00 (q, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.86-7.89 (m, 1H), 7.95-7.96 (m, 1H), 8.15 (s, 1H).

Ejemplo 197.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((2,5-dioxopirrolidin-1-il)metil)isoxazol-3-carboxamida

a) (S)-5-(bromometil)-N-(1-(3-(3'-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)isoxazol-3-carboxamida

El ácido 5-(bromometil)isoxazol-3-carboxílico (1.027 g, 4.99 mmol) y DCC (1.029 g, 4.99 mmol) se disolvieron en DCM seca con atmósfera de nitrógeno y se adicionó (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (1.0 g, 3.84 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a RT y el precipitado se filtró. El filtrado se lavó con agua, se secó y evaporó a sequedad. El residuo de evaporación se purificó por medio de cromatografía instantánea para proveer el compuesto base. Rendimiento 83 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO): δ 1.17 (d, 3 H), 4.32 (d, 2H), 4.40-4.50 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.85 (d, 1H)

b) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((2,5-dioxopirrolidin-1-il)metil)isoxazol-3-carboxamida

La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((2,5-dioxopirrolidin-1-il)metil)isoxazol-3-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 195 a partir de (S)-5-(bromometil)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)isoxazol-3-carboxamida (262 mg, 0.584 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 89 %. ¹H-RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.26 (d, 3H), 2.57 (s, 4H), 4.28-4.43 (m, 2H), 4.52-4.63 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 6.63 (s vai d, 1H), 6.71 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H).

Ejemplo 198.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(metilamino)tiazol-4-carboxamida

La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(metilamino)tiazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (300 mg, 1.092 mmol) y ácido 2-(metilamino) tiazol-4-carboxílico clorhidrato (314 mg, 1.613 mmol). El producto se purificó dos veces por medio de cromatografía instantánea (fase normal y fase reversa). Rendimiento 4.86 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.25 (d, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.93 (d, 3H), 4.28-4.43 (m, 2H), 4.47-4.61 (m, 1H), 5.04-5.12 (m, 1H), 6.43 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.67 (m, 1H).

Ejemplo 199.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(morfolinometil)isoxazol-3-carboxamida

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(morfolinometil)isoxazol-3-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-benzonitrilo (200 mg, 0.690 mmol) y ácido 5-(morfolinometil)isoxazol-3-carboxílico clorhidrato (206 mg, 0.828 mmol). El producto se purificó por cromatografía instantánea de fase reversa. Rendimiento 16.9 %. ¹H-RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.26 (d, 3H), 2.47-2.56 (m, 4H), 3.65-3.71 (m, 4H), 3.75 (d, 2H), 4.28-4.44 (m, 2H), 4.53-4.63 (m, 1H), 6.59 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H).

Ejemplo 200.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzocarbonitrilo (300 mg, 1.092 mmol) y ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (207 mg, 1.638 mmol). El producto se purificó dos veces por medio de cromatografía instantánea (fase normal y fase reversa). Rendimiento 38.7 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.26 (d, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.30-4.43 (m, 2H), 4.49-4.61 (m, 1H), 6.41 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.60 (d, 1H).

Ejemplo 201.

10 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-isopropilisoxazol-3-carboxamida

La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-isopropilisoxazol-3-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzocarbonitrilo (150 mg, 0.575 mmol) y ácido 5-isopropilisoxazol-3-carboxílico (98mg, 0.633 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea y se trituró utilizando metanol. Rendimiento 7.86 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.23 (d, 3H), 1.33 (d, 6H), 3.06-3.19 (m, 1H), 4.26 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.52-4.64 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.06 (s, 1H).

Ejemplo 202.

(S)-5-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)isoxazol-3-carboxamida

a) (S)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzocarbonitrilo

20 El 2-cloro-6-fluoro-4-(1H-pirazol-3-il)benzocarbonitrilo (5.0 g, 22.56 mmol), N-t-BOC-(R)-1-amino-2-propanol (7.91 g, 45.1 mmol) y trifetilfosfina (11.84 g, 45.1 mmol) se disolvieron en acetato de etilo seco con atmósfera de nitrógeno y se agitaron. Se adiciónó gota a gota DIAD (9.12 g, 45.1 mmol) y el matraz de reacción se enfrió mediante un baño de hielo. La reacción se agitó a RT durante la noche. Se adicionaron agua y HCl concentrado (18.53 ml, 226 mmol) a la mezcla de reacción y la reacción se agitó a RT durante la noche. Se adicionaron agua y DCM a la mezcla de reacción, se agitó y la fase acuosa se separó. La fase orgánica se extrajo dos veces con agua y las fases acuosas se combinaron. La fase acuosa combinada se lavó dos veces con DCM y el pH del agua se ajustó a ~12 por la adición de NaOH. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM y la fase combinada de DCM se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se evaporó a sequedad y el producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 31.8 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO): δ 1.42 (d, 3H), 2.80-3.00 (m, 2H), 4.27-4.38 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.84-7.95 (m, 2H), 8.00 (m, 1H).

b) (S)-5-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)isoxazol-3-carboxamida

35 La (S)-5-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)isoxazol-3-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzocarbonitrilo (500 mg, 1.794 mmol) y ácido 5-acetilisoxazol-3-carboxílico (417 mg, 2.69 mmol). El producto se purificó dos veces por medio de cromatografía instantánea (fase normal y fase reversa). Rendimiento 19.6 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO): δ 1.51 (d, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.56-3.77 (m, 2H), 4.65-4.77 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 9.03 (t, 1H).

Ejemplo 203.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(5-metilfuran-2-il)isoxazol-3-carboxamida

40 La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(5-metilfuran-2-il)isoxazol-3-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzocarbonitrilo (150 mg, 0.575 mmol) y ácido 5-(5-metilfuran-2-il)isoxazol-3-carboxílico (111 mg, 0.575 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 41.5 %. ¹H-RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.28 (d, 3H), 2.38 (dd, 3H), 4.27-4.45 (m, 2H), 4.54-4.63 (m, 1H), 6.23-6.26 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.91 (td, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H).

Ejemplo 204.

(S)-N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

La (S)-N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (1.0 g, 3.59 mmol) y ácido 2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (0.498 g, 3.95 mmol). El producto se purificó dos veces por medio de cromatografía instantánea (fase normal y fase reversa). Rendimiento 8.2 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO): δ 1.45 (d, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.50-3.74 (m, 2H), 4.62-4.77 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.88-8.04 (m, 4H), 12.11 (s, 1H).

Ejemplo 205.

(R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida

La amida del ácido 1H-pirazol-4-carbotioico (300 mg, 2.359 mmol) y ácido 3-bromo-2-oxopropanoico (433 mg, 2.60 mmol) se disolvieron en THF seco con atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C, durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT y se evaporaron a sequedad. Se adicionaron al matraz de reacción (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (300 mg, 1.151 mmol) y DCM y el compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea y se trituró utilizando metanol. Rendimiento 13.7 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO): δ 1.17 (d, 3H), 4.31-4.54 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.00 (bs, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.40 (bs, 1H), 13.38 (s, 1H).

Ejemplo 206.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida

La amida del ácido 1H-pirazol-4-carbotioico (1.0 g, 7.86 mmol) y ácido 3-bromo-2-oxopropanoico (1.44 g, 8.65 mmol) se disolvieron en THF seco con atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C, durante 4.5 h. The mezcla de reacción se enfrió a RT y se evaporaron a sequedad. (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (1.367 g, 5.24 mmol) y DCM se adicionaron al matraz de reacción y el compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea y se trituró utilizando acetonitrilo. Rendimiento 37.7 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO): δ 1.11 (d, 3H), 4.25-4.48 (m, 3H), 6.89 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.93 (bs, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.33 (bs, 1H), 13.31 (bs, 1H).

Ejemplo 207.

N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida

En un matraz, se adicionó borohidruro de sodio (8.21 mg, 0.217 mmol) con atmósfera de nitrógeno. Se adicionó etanol seco y la mezcla se agitó. Se adicionó lentamente (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (45 mg, 0.108 mmol) en etanol seco y la mezcla se agitó a RT, durante 2.5 h. el pH de la mezcla de reacción se ajustó a ~2 por la adición de HCl 1M y la mezcla se evaporó a sequedad. El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 57.5 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO): δ 1.13 (d, 3H), 1.37 (d, 3H), 4.22-4.51 (m, 3H), 4.73-4.85 (m, 1H), 5.38 (d, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 13.00 (s, 1H)

Ejemplo 208.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-metoxiisoxazol-5-carboxamida

La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-metoxiisoxazol-5-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-benzonitrilo (350 mg, 1.342 mmol) y ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico (250 mg, 1.745 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 66.0 %. ¹H-RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.28 (d, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.26-4.42 (m, 2H), 4.49-4.60 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H).

Ejemplo 209.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxamida

La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (200 mg, 0.675 mmol) y ácido 5-(hidroximetil)isoxazol-3-carboxílico (126 mg, 0.878 mmol). El producto se purificó dos veces por medio de cromatografía instantánea (fase normal y fase reversa) y se trituró utilizando éter etílico.

Rendimiento 1.9 %. ¹H-RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.26 (d, 3H), 4.28-4.43 (m, 2H), 4.52-4.63 (m, 1H), 4.68 (d, 2H), 6.57 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.07 (dd, 1H).

Ejemplo 210.

(R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

5 a) (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo

El (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo se preparó siguiendo el método del Ejemplo 202 a partir de 2-cloro-6-fluoro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (5.0 g, 22.56 mmol) y (R)-tert-butil (1-hidroxiopropan-2-il)carbamato (7.91 g, 45.1 mmol). El producto se evaporó a sequedad. Rendimiento 70.5 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO): δ 0.96 (d, 3H), 3.20-3.30 (m, 1H), 4.00-4.10 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 7.99 (m, 1H).

10 b) (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

La (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (1.0 g, 3.59 mmol) y ácido 2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (0.50 g, 3.95 mmol). El producto se purificó dos veces por medio de cromatografía instantánea (fase normal y fase reversa). Rendimiento 10.4 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO): δ 1.07 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.22-4.50 (m, 3H), 7.02 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 12.11 (bs, 1H).

Ejemplo 211.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida

La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (200 mg, 0.652 mmol) y ácido 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico (100 mg, 0.782 mmol). El producto se purificó dos veces por medio de cromatografía instantánea (fase normal y fase reversa). Rendimiento 3.7 %. ¹H-RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.28 (d, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.30-4.44 (m, 2H), 4.53-4.64 (m, 1H), 6.76-6.78 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.86-7.90 (m, 1H), 8.02-8.04 (m, 1H).

25 **Ejemplo 212.**

N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-etoxietil)tiazol-4-carboxamida

a) ácido 2-(1-etoxietil)tiazol-4-carboxílico

Se adicionaron hidróxido de potasio (0.277 g, 4.93 mmol) y etanol a un matraz y se agitó. Se adicionó 2-bromopropionamida (0.5 g, 3.29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. Se adicionaron 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-dithia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawensson) (0.665 g, 1.643 mmol) y THF al residuo de evaporación y la mezcla se calentó a 60 °C, durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. Se adicionaron ácido 3-bromopirúvico (0.604 g, 3.62 mmol) y THF al residuo de evaporación y la mezcla se calentó a 60 °C, durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 102 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO): δ 1.16 (t, 3H), 1.46 (d, 3H), 3.79-3.86 (m, 2H), 4.78 (q, 1H), 8.42 (s, 1H).

b) N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-etoxietil)tiazol-4-carboxamida

La N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-etoxietil)tiazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (350mg, 1.342 mmol) y ácido 2-(1-etoxietil)tiazol-4-carboxílico (661 mg, 3.28 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea (fase reversa). Rendimiento 31.7 %. ¹H-RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.19-1.24 (m, 3H), 1.26 (dd, 3H), 1.51 (t, 3H), 3.48-3.58 (m, 1H), 3.58-3.66 (m, 1H), 4.33-4.46 (m, 2H), 4.52-4.62 (m, 1H), 4.72-4.79 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.08 (d, 1H).

Ejemplo 213.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(metilsulfonamidometil)isoxazol-3-carboxamida

45 a) (S)-5-(aminometil)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)isoxazol-3-carboxamida

La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(metilsulfonamidometil)isoxazol-3-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir del (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (300 mg, 1.151 mmol) y ácido 5-[[tert-butoxicarbonil]amino]metilo}-isoxazol-3-carboxílico (362 mg, 1.496 mmol). La mezcla de reacción se lavó dos veces con agua, se secó y evaporó a sequedad. La solución al 10 % de HCl/etanol (5.2 ml) se adicionó a este residuo de evaporación y la mezcla se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó, se adicionaron DCM y agua y el pH de la fase acuosa se ajustó a ~7 mediante la adición de 5% de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se evaporó a sequedad para producir el compuesto base. El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 14.5 %. ¹H-RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.26 (d, 3H), 3.93 (d, 2H), 4.28-4.43 (m, 2H), 4.53-4.63 (m, 1H), 6.55 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.07 (dd, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(metilsulfonamidometil)isoxazol-3-carboxamida

La (S)-5-(aminometil)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)isoxazol-3-carboxamida (25 mg, 0.065 mmol) y DCM se adicionaron a un matraz y se agitaron con atmósfera de nitrógeno. Se adicionó metanosulfonil cloruro (9.05 ml, 0.065 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT, durante 1 h. Se adicionó metanosulfonil cloruro (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. Se adicionó metanosulfonil cloruro (16 ml) y la mezcla de reacción se agitó a RT, durante 3 días. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el producto se trituró utilizando acetonitrilo. Rendimiento 8.3 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO): δ 1.16 (d, 3H), 2.94 (s, 3H), 4.26-4.53 (m, 5H), 6.64 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.81 (d, 1H)

Ejemplo 214.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)isoxazol-3-arboxamide

La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)isoxazol-3-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (200 mg, 0.69 mmol) y 5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)isoxazol-3-ácido carboxílico (173 mg, 0.898 mmol). El producto se purificó mediante la trituración, utilizando acetonitrilo y metanol. Rendimiento 28.2 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO): δ 1.19 (d, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.35 (d, 2H), 4.43-4.57 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.94 (d, 1H).

Ejemplo 215.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-hidrox ciclopentil)isoxazol-3-carboxamida

La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-hidrox ciclopentil)isoxazol-3-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (200 mg, 0.69 mmol) y 5-(1-hidrox ciclopentil)isoxazol-3-ácido carboxílico (173 mg, 0.878 mmol). El producto se purificó dos veces por medio de cromatografía instantánea (fase normal y fase reversa). Rendimiento 23.2 %. ¹H-RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.26 (d, 3H), 1.75-2.12 (m, 8H), 4.28-4.44 (m, 2H), 4.52-4.64 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H).

Ejemplo 216.

(S)-5-tert-butil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)isoxazol-3-carboxamida

La (S)-5-tert-butil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)isoxazol-3-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (200 mg, 0.69 mmol) y 5-tert-butilisoxazol-3-ácido carboxílico (132 mg, 0.782 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea (fase reversa). Rendimiento 53.6 %. ¹H-RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.26 (d, 3H), 1.35 (s, 9H), 4.26-4.45 (m, 2H), 4.51-4.63 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H).

Ejemplo 217.

(S)-3-acetil-N-(2-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) (S)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo

El compuesto base se preparó a partir de 4-(1H-pirazol-5-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1.4 g, 5.90 mmol), (R)-tert-butil 2-hidroxipropilcarbamato (1.03 g, 5.90 mmol), trifenilfosfina (2.32 g, 8.85 mmol) y di-tert-butil azodicarboxilato (2.04 g, 8.85 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(c). Rendimiento 0.429 g. ¹H RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.52

(d, 3H), 2.98 (dd, 1H), 3.12 (dd, 1H), 4.43 (m, 1 H), 6.87 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.33 (m, 1H).

b) (S)-3-acetil-N-(2-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-1H-pirazol-5-carboxamida

5 El compuesto base se sintetizó a partir de (S)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo (429 mg, 1.45 mmol), ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (225 mg, 1.45 mmol), HOBt (236 mg, 1.75 mmol), DIPEA (0.305 mL, 1.75 mmol) y EDCI (335 mg, 1.75 mmol) utilizando DCM como solvente siguiendo el método del Ejemplo 34(d) se proveen 483 mg del compuesto base. ¹H RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1.50 (d, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.25 (bs, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.27 (m, 1H), 14.15 (bs, 1H).

Ejemplo 218.

10 (R)-3-acetil-N-(2-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)-propil)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) (R)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

15 El compuesto base se obtuvo a partir de 4-(1H-pirazol-5-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1.32 g, 5.55 mmol), (S)-tert-butil 2-hidroxiopropilcarbamato (0.97 g, 5.55 mmol), trifenil fosfina (2.18 g, 8.33 mmol), di-tert-butil azodicarboxilato (1.92 g, 8.33 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(c). Rendimiento 0.381 g. ¹H RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.52 (d, 3H), 2.98 (dd, 1H), 3.12 (dd, 1H), 4.43 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.33 (m, 1H).

b) (R)-3-acetil-N-(2-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-1H-pirazol-5-carboxamida

20 El compuesto base se sintetizó a partir de (R)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo (381 mg, 1.3 mmol), ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (200 mg, 1.3 mmol), HOBt (210 mg, 1.55 mmol), DIPEA (0.271 mL, 1.55 mmol) y EDCI (298 mg, 1.55 mmol) utilizando DCM como solvente, siguiendo el método del Ejemplo 34(d) se proveen 410 mg del compuesto base. ¹H RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1.50 (d, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.25 (bs, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.27 (m, 1H), 14.15 (bs, 1H).

Ejemplo 219.

(S)-3-acetil-N-(2-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-1H-pirazol-5-carboxamida

25 El compuesto base se sintetizó a partir de (S)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobenzonitrilo (380 mg, 1.45 mmol) y ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (229 mg, 1.48 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento 249 mg. ¹H RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1.49 (d, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.25 (bs, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.52 (bs, 1H), 14.18 (bs, 1H).

Ejemplo 220.

30 N-((R)-2-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida

35 La (R)-3-acetil-N-(2-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il) propil)-1H-pirazol-5-carboxamida del Ejemplo 218 (0.1 g, 0.232 mmol) se hizo reaccionar con borohidruro de sodio (0.018 g, 0.465 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 84. Rendimiento del compuesto base 0.059 g. ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.55 (d, 3H), 1.61 (d, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 5.03 (q, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.44 (bs, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.32 (s, 1H), 10.40 (bs, 1H).

Ejemplo 221.

(R)-2-amino-N-(2-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil) tiazol-4-carboxamida

40 El compuesto base se sintetizó a partir de (R)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobenzonitrilo (380 mg, 1.45 mmol), ácido 2-amino tiazol-4- carboxílico (217 mg, 1.5 mmol), HOBt (235 mg, 1.74 mmol), DIPEA (0.303 mL, 1.74 mmol) y EDCI (333 mg, 1.74 mmol) utilizando DCM como solvente siguiendo el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento 92 mg. ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.60 (d, 3H), 3.81 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.80 (m, 1H).

Ejemplo 222.

(R)-N-(2-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-(cianometil)tiazol-4-carboxamida

a) ácido 2-(cianometil) tiazol-4- carboxílico

5 (Ciano)tiacetamida (2 g, 19.97 mmol) se agitó en exceso de THF (40 mL) con atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a 0 °C y se adicionó gota a gota la solución de ácido 3-bromopirúvico (3.33 g, 19.97 mmol) disuelto en 5 mL de THF. La mezcla se sometió a reflujo, durante 3 h. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea (silica, eluente: 0-40% DCM- mezcla 10 % de MeOH/DCM) para producir 1.615 g del compuesto base. ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 4.20 (s, 2H), 8.33 (s, 1H).

b) (R)-N-(2-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-(cianometil)tiazol-4-carboxamida

10 El compuesto base se preparó a partir de (R)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobenzonitrilo (380 mg, 1.45 mmol) y ácido 2-(cianometil)- tiazol-4- carboxílico (244 mg, 1.45 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento 70 mg. ¹H RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1.47 (d, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.67 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.44 (m, 1H).

Ejemplo 223.

N-((R)-1-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida

15 a) (R)-3-acetil-N-(1-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se preparó a partir de (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobenzonitrilo (733 mg, 2.79 mmol) y ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (431 mg, 2.79 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento 121 mg. ¹H RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1.49 (d, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.25 (bs, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 14.16 (s, 1H).

20 b) N-((R)-1-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se preparó a partir de (R)-3-acetil-N-(1-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (90 mg, 0.226 mmol) y tetrahidrobórato de sodio (17 mg, 0.452 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 84. Rendimiento 41 mg. ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.57 (d, 3H), 1.59 (d, 3H), 4.26 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 5.06 (q, 1H), 6.61 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.73 (bs, 1H), 10.44 (s, 1H).

25 Ejemplo 224.

(S)-3-acetil-N-(1-(4-cloro-3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) 2-cloro-4-(4-cloro-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo clorhidrato

30 El 2-cloro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (12.0 g, 41.7 mmol) se disolvió en ácido acético (20 ml) y se adicionó solución de hipoclorito de sodio (29.0 ml, 416 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. Adicionalmente otra vez, se adicionaron ácido acético (120 ml) y solución de hipoclorito de sodio (14 ml) y la mezcla se agitó a RT durante la noche. El precipitado se filtró y se lavó con agua y DCM. El precipitado se secó con vacío a 40°C durante la noche para producir 5.8 gramos de 2-cloro-4-(4-cloro-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo. La mezcla de 2-cloro-4-(4-cloro-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (5.8 g, 24.36 mmol) y solución al 10 % de HCl/etanol (167 ml, 365 mmol) se agitó, durante 2 h a RT y el precipitado se filtró y se lavó con agua. El precipitado fue colmatado con etanol para producir 4.0 g de la materia prima. El producto se purificó con cromatografía instantánea para producir un total de 18% del compuesto base. ¹H RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 8.05 (m, 2H), 8.16 (m, 2H).

b) (S)-4-(1-(2-aminopropil)-4-cloro-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo

40 El compuesto base se preparó a partir de 2-cloro-4-(4-cloro-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (0.690 g, 2.9 mmol), (S)-tert-butil 1-hidroxipropan-2-ilcarbamato (0.508 g, 2.9), trifenilfosfina (1.14 g, 4.35 mmol) y di-tert-butil azodicarboxilato (1 g, 4.35 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(c). Rendimiento 0.518 g. ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.16 (d, 3H), 1.32 (bs, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.88 (dd, 1H), 4.09 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H).

c) (S)-3-acetil-N-(1-(4-cloro-3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

45 El compuesto base se sintetizó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-4-cloro-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (518 mg, 1.75 mmol), ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (270 mg, 1.75 mmol), HOBt (285 mg, 2.1 mmol), DIPEA

(0.367 mL, 2.1 mmol) y EDCI (404 mg, 2.1 mmol) utilizando DCM como solvente siguiendo el método del Ejemplo 34(d) para producir 382 mg del compuesto base. ¹H RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 1.15 (d, 3H), 2.42 (s, 3H), 4.30 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 8.01 (m, 3H), 8.12 (s, 1H).

Ejemplo 225.

5 (S)-N-(2-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) Etil 3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxilato

Se disolvió sodio (0.2 g, 13.69 mmol) completamente en 12 mL de etanol con atmósfera de nitrógeno. A esta solución se le adicionó 3-acetilpiridina (1.499 ml, 13.69 mmol) seguido por dietil oxalato (1.859 ml, 13.69 mmol) a RT con agitación constante. A continuación, la mezcla se calentó a 75 °C, durante 3 h. La mezcla luego se enfrió a RT y se adicionó una solución de clorhidrato de hidrazina (0.938 g, 13.69 mmol) en agua (2 ml). Adicionalmente otra vez la solución se calentó a 75 °C, durante 3 h. Después de la terminación de la reacción como se evidencia a partir de LC-MS, la mezcla de reacción se enfrió y se neutralizó mediante solución de NaOH 2M. El producto crudo luego se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera. El solvente orgánico se evaporó y el residuo se purificó mediante CombiFlash (eluyente: DCM: MeOHal 10%/DCM). Rendimiento 1.577 g. ¹H RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.40 (t, 3H), 4.39 (q, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.99 (d, 1H).

b) ácido 3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5- carboxílico

Etil 3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxilato (1.577 g, 7.26 mmol) en Etanol (60 ml) y THF (60 ml) se hizo reaccionar con solución 1M de NaOH (40 ml, 7.26 mmol) y se calentó a 60 °C, durante 2 h. Los solventes se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución se acidificó mediante la adición de solución 2N de HCl. La mezcla resultante se agitó en un baño congelado, durante 4 h y el sólido precipitado se filtró, se secó y pesó. Rendimiento 378 mg. ¹H RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 7.39 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.53 (bs, 1H), 9.06 (bs, 1H).

c) (S)-N-(2-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-3-(pyridin-3-il)-1 H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se sintetizó a partir de (S)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobenzonitrilo (0.277 g, 1.06 mmol), ácido 3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5- carboxílico (0.2 g, 1.06 mmol), HOBt (0.17 g, 1.27 mmol), DIPEA (0.22 mL, 1.27 mmol) y EDCI (0.243 g, 1.27 mmol) utilizando DCM como el solvente, siguiendo el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento 0.13 g. ¹H RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 1.50 (d, 3H), 3.66 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.97 (s, 1H).

Ejemplo 226.

(R)-5-acetil-N-(2-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil) isoxazol-3-carboxamida

30 a) (R)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobenzonitrilo

El compuesto base se obtuvo a partir de 2,6-difluoro-4-(1H-pirazol-5-il)-benzonitrilo (3.88 g, 18.9 mmol), (S)-tertbutil 2-hidroxiopropilcarbamato (3.31 g, 18.9 mmol), trifenil fosfina (7.44 g, 28.4 mmol), di-tert-butil azodicarboxilato (6.53 g, 28.4 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(c). Rendimiento 2.29 g. ¹H RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.51 (d, 3H), 2.98 (dd, 1H), 3.12 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.76 (d, 1H).

35 b) (R)-5-acetil-N-(2-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil) isoxazol-3-carboxamida

El compuesto base se sintetizó a partir de (R)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobenzonitrilo (0.955 g, 3.64 mmol), ácido 5-acetilisoxazol-3- carboxílico (0.565 g, 3.64 mmol), HOBt (0.738 g, 5.46 mmol), DIPEA (1.9 mL, 10.92 mmol) y EDCI (1.05 g, 5.46 mmol) utilizando DMF (10 mL) como solvente, siguiendo el método del Ejemplo 34(d). El producto se purificó con CombiFlash para producir 60 mg del producto puro. ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.63 (d, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.62 (m, 1H).

Ejemplo 227.

(S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) 2-cloro-3-fluoro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo

El compuesto base se preparó a partir de 2-cloro-3-fluoro-4-yodobenzonitrilo (0.242 g, 0.86 mmol) y ácido 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico pinacol éster (0.239 g, 0.86 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34 (a) y (b). Rendimiento 0.075 g. ^1H RMN (400 MHz; MeOD): δ 6.84 (dd, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.08 (bs, 1H).

5 b) (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-fluorobenzonitrilo

El compuesto base se preparó a partir de 2-cloro-3-fluoro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (0.075 g, 0.34 mmol) y (S)-tert-butil (1-hidroxipropan-2-il)-carbamato (0.059 g, 0.34 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(c) para producir 0.051 g del producto base. ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3): δ 1.15 (d, 3H), 1.34 (bs, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.16 (dd, 1H), 6.79 (dd, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 8.07 (m, 1H).

10 c) (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se sintetizó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-fluorobenzonitrilo (0.05 g, 0.18 mmol) y ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.028 g, 0.18 mmol) utilizando DMF (3 mL) como solvente siguiendo el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento 0.056 g. ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3): δ 1.16 (d, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.29 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 6.70 (dd, 1H), 7.17 (bs, 1H), 7.50 (m, 2H), 8.06 (m, 1H).

15 **Ejemplo 228.**

(S)-3-acetil-N-(1-(3-(3,5-dicloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) 4-bromo-3,5-dicloroanilina

La 3,5-Dicloroanilina (10 g, 61.7 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se incorporó en un matraz de 3 cuellos equipado con un termómetro, condensador y un embudo de goteo que contiene N-bromosuccinimida (10.99 g, 61.7 mmol) en acetonitrilo (30 mL). La solución de N-bromosuccinimida se adicionó lentamente a la solución de 3,5-dicloroanilina en el matraz a 0 °C manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. Después de la adición de NBS, la mezcla de reacción se calentó a RT y se agitó por otras 3 h. Después de la terminación de la reacción como se evidencia por LC-MS, la mezcla se diluyó con NaHSO_3 ac. al 10 % (150 mL). La solución se agito, durante 15 min y se evaporó a 1/3 del volumen total de los solventes. A continuación, la mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El solvente orgánico se secó, se evaporó y purificó mediante CombiFlash para proveer 4-bromo-3,5-dicloroanilina pura. Rendimiento 13.6 g. ^1H RMN (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 5.82 (bs, 2H), 6.75 (s, 2H).

b) 4-amino-2,6-diclorobenzonitrilo

El compuesto base se preparó a partir de la reacción de 4-bromo-3,5-dicloro-anilina (6.88 g, 28.6 mmol) y cianuro de cobre (I) (2.56 g, 28.6 mmol) en DMF (48 mL) bajo irradiación de microondas a 190 °C, durante 1 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se enfrió a RT y se apagó con 200 mL de solución de amoníaco al 12 %. La mezcla resultante se agito, durante 30 min a RT y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó con vacío. Rendimiento 3.725 g. ^1H RMN (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 6.70 (s, 1H), 6.79 (s, 1H).

c) 2,6-dicloro-4-yodobenzonitrilo

4-amino-2,6-diclorobenzonitrilo (1.65 g, 8.82 mmol) se agitó en 7.5 mL de solución 12M de HCl. La mezcla de reacción se enfrió con baño de hielo. El nitrito de sodio (0.6 g, 8.82 mmol) disuelto en 6 mL de agua se adicionó gota a gota al matraz bajo condiciones de frío, seguido por la adición gota a gota de solución en agua yoduro de potasio frío (5.86 g, 35.3 mmol) (12 mL). La mezcla se dejó agitar a RT, durante un día. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución de Na_2SO_3 al 10% y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó. El sólido obtenido se lavó con un mezcla heptano-acetato de etilo (5:1) y se secó con vacío. Rendimiento 1.09 g. ^1H RMN (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 6.71 (s, 1H), 6.81 (s, 1H).

d) 2,6-dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo clorhidrato

El compuesto base se preparó a partir de 2,6-dicloro-4-yodobenzonitrilo (1.09 g, 3.66 mmol) y ácido 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico pinacol éster (1.32 g, 4.76 mmol) como se describe en el Ejemplo 34 (a) y (b) hasta el aislamiento del clorhidrato. Rendimiento 0.824 g. ^1H RMN (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 7.07 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.14 (s, 2H).

e) (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-diclorobenzonitrilo

El compuesto base se preparó a partir de 2,6-dicloro-4-(1H-pirazol-5-il) benzonitrilo (0.75 g, 3.15 mmol) y (S)-(-)-2-(tert-Butoxicarbonilamino)-1-propanol (0.552 g, 3.15 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(c). Rendimiento 0.121 g. ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.15 (d, 3H), 1.54 (bs, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.93 (dd, 1H), 4.14 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.84 (s, 2H).

5 f) (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3,5-dicloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se sintetizó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-diclorobenzonitrilo (0.121 g, 0.41 mmol), ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.063 g, 0.41 mmol), HOBt (0.083 g, 0.615 mmol), DIPEA (0.214 mL, 1.23 mmol) y EDCI (0.118 g, 0.615 mmol) utilizando DMF (10 mL) como solvente siguiendo el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento 6.3 mg. ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.29 (d, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.36 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.83 (s, 2H).

Ejemplo 229.

N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida

La (S)-3-acetil-N-(3-(3-cloro-4-ciano-2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida del Ejemplo 227 (0.05 g, 0.122 mmol) se hizo reaccionar con borohidruro de sodio (0.009 g, 0.244 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 84. Rendimiento del compuesto base 0.015 g. ¹H RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.23 (d, 3H), 1.49 (d, 3H), 4.39 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.17 (m, 1H).

Ejemplo 230.

(S)-N-(1-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

a) 3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-ácido carboxílico

20 El compuesto base se preparó a partir del etil 3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato (0.4 g, 2.17 mmol) y solución de hidróxido de sodio (6 mL) siguiendo el método del Ejemplo 225(b). Rendimiento 0.25 g. ¹H RMN (400 MHz; D₂O): δ 1.33 (d, 6H), 3.17 (m, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

25 El compuesto base se sintetizó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobenzonitrilo (0.168 g, 0.64 mmol), ácido 3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico (0.1 g, 0.64 mmol), HOBt (0.13 g, 0.96 mmol), DIPEA (0.335 mL, 1.92 mmol) y EDCI (0.184 g, 0.96 mmol) utilizando DMF como solvente, siguiendo el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento del compuesto base 5 mg. ¹H RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.27 (d, 3H), 1.36 (d, 6H), 3.16 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.72 (d, 1H).

Ejemplo 231.

30 N-((R)-2-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-5-(1-hidroxietil)isoxazol-3-carboxamida

La (R)-5-acetil-N-(2-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil) isoxazol-3-carboxamida (0.047 g, 0.136 mmol) del Ejemplo 226 se hizo reaccionar con borohidruro de sodio (0.010 g, 0.272 mmol) siguiendo el método descrito en el Ejemplo 84. Rendimiento del compuesto base 0.045 g. ¹H RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.50 (dd, 3H), 1.59 (d, 3H), 3.75 (m, 2H), 4.93 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.73 (d, 1H).

35 **Ejemplo 232.**

N-((R)-1-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)isoxazol-3-carboxamida

a) (R)-5-acetil-N-(1-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)isoxazol-3-carboxamida

40 El compuesto base se preparó a partir de (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobenzonitrilo (0.214 g, 0.81 mmol) y ácido 5-acetilisoxazol-3-carboxílico (0.127 g, 0.81 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento 0.166 g. ¹H RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.28 (d, 3H), 2.59 (s, 3H), 4.37 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.72 (d, 1H).

b) N-((R)-1-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)isoxazol-3-carboxamida

Siguiendo el método descrito en el Ejemplo 84, los materiales iniciales (R)-5-acetil-N-(1-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)isoxazol-3-carboxamida (0.147 g, 0.4 mmol) y borohidruro de sodio (0.03 g, 0.8 mmol) proporcionó 0.135 g del producto base. ¹H RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.26 (d, 3H), 1.51 (dd, 3H), 4.36 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.71 (d, 1H).

5 Ejemplo 233.

(S)-5-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)isoxazol-3-carboxamida

El compuesto base se obtuvo a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-fluorobenzonitrilo (0.4 g, 1.43 mmol), ácido 5-acetilisoxazol-3-carboxílico (0.223 g, 1.43 mmol), HOBt (0.291 g, 2.15 mmol), DIPEA (0.75 mL, 4.31 mmol) y EDCI (0.413 g, 2.15 mmol) utilizando DMF (10 mL) como solvente, siguiendo el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento 47 mg. LC-MS: *m/z* [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₁₅ClFN₅O₃ +: 415.8; encontrado: 415.9.

10 Ejemplo 234.

N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)isoxazol-3-carboxamida

(S)-5-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)isoxazol-3-carboxamida (0.04 g, 0.096 mmol) del Ejemplo 233 se hizo reaccionar con borohidruro de sodio (0.007 g, 0.192 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 84. Rendimiento del compuesto base 0.023 g. ¹H RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.26 (d, 3H), 1.51 (dd, 3H), 4.38 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 8.12 (m, 1H).

15 Ejemplo 235.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(morfolinometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) Etil 3-(morfolinometil)-1H-pirazol-5-carboxilato

20 El compuesto base se preparó a partir de 1-morfolinopropan-2-ona (4.192 g, 29.3 mmol), sodio (0.43g, 29.3 mmol), dietil oxalato (4.28 g, 29.3 mmol) y clorhidrato de hidrazina (2 g, 29.3 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 225(a). Rendimiento 18 %. ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.39 (t, 3H), 2.48 (m, 4H), 3.60 (d, 2H), 3.71 (m, 4H), 4.38 (q, 2H), 6.74 (s, 1H).

b) ácido 3-(morfolinometil)-1H-pirazol-5-carboxílico

25 El compuesto base se preparó a partir de etil 3-(morfolinometil)-1H-pirazol-5-carboxilato (0.138 g, 0.57 mmol) y solución de hidróxido de sodio (2 mL) siguiendo el método del Ejemplo 225(b). Rendimiento 0.119 g. ¹H RMN (400 MHz; MeOD): δ 3.22 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.05 (s, 1H).

c) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(morfolinometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

30 El compuesto base se sintetizó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.147 g, 0.56 mmol), ácido 3-(morfolinometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (0.119 g, 0.56 mmol), HOBt (0.114, 0.84 mmol), DIPEA (0.29 mL, 1.69 mmol) y EDCI (0.162 g, 0.84 mmol) utilizando DMF (10 mL) como solvente, siguiendo el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento 0.256 g. ¹H RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.24 (d, 3H), 2.44 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.67 (m, 4H), 4.35 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 6.62 (bs, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.00 (m, 1H).

Ejemplo 236.

35 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(morfolinometil)isoxazol-3-carboxamida

a) Etil 5-(morfolinometil)isoxazol-3-carboxilato

40 A la solución de etil cloroimidooacetato (0.588 g, 3.88 mmol) y 4-(prop-2-inil)morfolina (0.971 g, 7.76 mmol) en tolueno (5 mL) se le adicionó solución de trietilamina (0.54 mL, 3.88 mmol) en tolueno (5 mL) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a RT, durante 5 h. Después de la terminación de la reacción como se evidencia por LC-MS, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. A continuación, el solvente orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante Combiflash (eluyente Heptano:EtOAc). Rendimiento 0.2 g. ¹H RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.38 (t, 3H), 2.53 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 3.78 (d, 2H), 4.41 (q, 2H), 6.73 (m, 1H).

b) ácido 5-(morfolinometil)isoxazol-3- carboxílico

El compuesto base se preparó a partir de etil 5-(morfolinometil)isoxazol-3-carboxilato (0.2 g, 0.85 mmol) y solución de hidróxido de sodio (2 mL) siguiendo el método del Ejemplo 225(b). Rendimiento 0.25 g. ¹H RMN (400 MHz; D₂O): δ 3.46 (m, 4H), 3.99 (m, 4H), 4.72 (s, 2H), 7.10 (m, 1H).

5 c) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(morfolinometil)isoxazol-3-carboxamida

El compuesto base se sintetizó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-fluorobenzonitrilo (0.2 g, 0.72 mmol), ácido 5-(morfolinometil)isoxazol-3- carboxílico (0.15 g, 0.72 mmol), HOBt (0.145 g, 1.07 mmol), DIPEA (0.37 mL, 2.15 mmol) y EDCI (0.2 g, 1.07 mmol) utilizando DMF (10 mL) como el solvente, siguiendo el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento 72 mg. ¹H RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1.17 (d, 3H), 2.39 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 4.34 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.76 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.03 (m, 1H).

Ejemplo 237.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

a) ácido 3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico

15 Siguiendo el procedimiento descrito en US 5578550 para la preparación de etil 3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato, el producto base se preparó a partir de (E)-N'-hidroxinicotinimidamida (2.727 g, 19.88 mmol) y etil oxalil cloruro (2.89 mL, 25.9 mmol) seguido por la posterior hidrólisis de éster con solución de hidróxido de sodio de acuerdo con el Ejemplo 225(b). Rendimiento 1.32 g. ¹H RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 7.63 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.86 (dd, 1H), 9.03 (dd, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

20 El compuesto base se sintetizó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-fluorobenzonitrilo (0.2 g, 0.72 mmol), ácido 3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico (0.137 g, 0.72 mmol), HOBt (0.145 g, 1.07 mmol), DIPEA (0.375 mL, 2.15 mmol) y EDCI (0.2 g, 1.07 mmol) utilizando DMF como solvente, siguiendo el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento 33.4 mg. ¹H RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1.23 (d, 3H), 4.41 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.83 (dd, 1H), 9.19 (dd, 1H), 9.51 (m, 1H).

Ejemplo 238.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

30 Siguiendo el método del Ejemplo 34(d), el compuesto base se preparó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.27 g, 1.05 mmol), ácido 3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico (0.2 g, 1.05 mmol), HOBt (0.21 g, 1.57 mmol), DIPEA (0.55 mL, 3.14 mmol) y EDCI (0.3 g, 1.57 mmol) utilizando DMF como solvente para producir 54 mg del producto base. ¹H RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1.23 (d, 3H), 4.37 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.04 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.83 (dd, 1H), 9.19 (dd, 1H), 9.50 (m, 1H).

Ejemplo 239.

35 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxamida

a) Etil imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxilato

40 A la solución fría de 2-aminotiazol (0.5 g, 4.99 mmol) en 10 mL de DME, se le adicionó bromopiruvato de etilo (0.783 mL, 6.24 mmol). La mezcla resultante se agitó a RT, durante 30 min. El precipitado de color amarillo obtenido se filtró. El residuo sólido se disolvió en 20 mL de etanol y se sometió a reflujo, durante 8 h. Después de la terminación de la reacción como se evidencia por LC-MS, el solvente se eliminó con vacío. Al residuo se le adicionó DCM y se lavó con solución de bicarbonato de sodio. El solvente orgánico se evaporó y el producto crudo se purificó mediante Combiflash. Rendimiento 0.285 g. ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.42 (t, 3H), 4.41 (q, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.09 (s, 1H).

b) Ácido imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico

Seguendo el método del Ejemplo 225(b), el compuesto base se obtuvo a partir de 0.285 g de etil imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxilato y 2 mL de solución de hidróxido de sodio. Rendimiento 0.379 g. ¹H RMN (400 MHz; D₂O): δ 7.53 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.31 (s, 1H).

c) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxamida

- 5 El compuesto base se preparó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.31 g, 1.19 mmol), ácido imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico (0.2 g, 1.19 mmol), HOBt (0.24 g, 1.78 mmol), DIPEA (0.62 mL, 3.57 mmol) y EDCI (0.34 g, 1.78 mmol) utilizando DMF (10 mL) como solvente, siguiendo el método del Ejemplo 34(d) se proveen 232 mg del producto. ¹H RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.24 (d, 3H), 4.38 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.90 (dd, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.09 (s, 1H).

10 **Ejemplo 240.**

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxamida

- 15 El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-fluorobenzonitrilo (0.3 g, 1.07 mmol), ácido imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico (0.17 g, 1.07 mmol), HOBt (0.22 g, 1.61 mmol), DIPEA (0.56 mL, 3.23 mmol) y EDCI (0.31 g, 1.61 mmol) utilizando DMF (10 mL) como solvente. Rendimiento 0.29 g. ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.25 (d, 3H), 4.30 (dd, 1H), 4.49 (dd, 1H), 4.65 (m, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.67 (m, 3H).

Ejemplo 241.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida

- 20 Siguiendo el método descrito en el Ejemplo 34(d), el compuesto base se preparó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-fluorobenzonitrilo (0.34 g, 1.22 mmol), ácido imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico (0.2 g, 1.22 mmol), HOBt (0.25 g, 1.84 mmol), DIPEA (0.64 mL, 3.68 mmol) y EDCI (0.35 g, 1.84 mmol) utilizando 10 mL de DMF como solvente. Rendimiento 0.26 g. ¹H RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.30 (d, 3H), 4.44 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.49 (dd, 1H), 9.06 (bs, 1H).

Ejemplo 242.

- 25 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

- 30 El compuesto base se obtuvo a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-fluorobenzonitrilo (0.36 g, 1.28 mmol), ácido 3-isopropil-1,2,4-oxa-diazole-5-carboxílico (0.2 g, 1.28 mmol), HOBt (0.26 g, 1.92 mmol), DIPEA (0.67 mL, 3.84 mmol) y EDCI (0.37 g, 1.92 mmol) utilizando DMF (10 mL) como solvente, siguiendo el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento 0.144 g. ¹H RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.29 (d, 3H), 1.34 (d, 6H), 3.15 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 6.79 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H).

Ejemplo 243.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1H-imidazol-4-il)tiazol-4-carboxamida

- 35 El compuesto base se preparó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-fluorobenzonitrilo (0.3 g, 1.07 mmol), ácido 2-(1H-imidazol-4-il)tiazol-4-carboxílico (0.25 g, 1.29 mmol), HOBt (0.22 g, 1.61 mmol), DIPEA (0.56 mL, 3.23 mmol) y EDCI (0.31 g, 1.61 mmol) in 10 mL DMF como solvente, siguiendo el método descrito en el Ejemplo 34(d). Rendimiento 65 mg. ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.27 (d, 3H), 4.40 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 6.80 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.08 (m, 1H).

Ejemplo 244.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(morfolinometil)tiazol-4-carboxamida

- 40 El compuesto base se preparó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-fluorobenzonitrilo (0.3 g, 1.07 mmol), ácido 2-(morfolinometil)tiazol-4-carboxílico (0.29 g, 1.29 mmol), HOBt (0.22 g, 1.61 mmol), DIPEA (0.56 mL, 3.23 mmol) y EDCI (0.31 g, 1.61 mmol) en 10 mL de DMF como solvente, siguiendo el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento 0.27 g. ¹H RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1.13 (d, 3H), 3.61 (m, 4H), 3.84 (d, 2H), 4.39 (m, 3H), 6.78 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.45 (d, 1H).

Ejemplo 245.

N-((S)-1-(3-(3,5-dicloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida

5 El compuesto base se preparó a partir de (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3,5-dicloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (63 mg, 0.15 mmol) y borohidruro de sodio (11 mg, 0.29 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 84. Rendimiento 15 mg. ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.23 (d, 3H), 1.54 (d, 3H), 4.34 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.96 (q, 1H), 6.61 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.90 (m, 2H).

Ejemplo 246.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-3-carboxamida

10 El compuesto base se preparó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-fluorobenzonitrilo (0.3 g, 1.07 mmol), ácido 5-(2-hidroxiopropan-2-il)-isoxazol-3-carboxílico (0.22 g, 1.29 mmol), HOBt (0.22 g, 1.61 mmol), DIPEA (0.56 mL, 3.23 mmol) y EDCI (0.31 g, 1.61 mmol) utilizando DMF (10 mL) como solvente, siguiendo el método del Ejemplo 34(d). Rendimiento 40 mg. ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.23 (d, 3H), 1.62 (s, 6H), 4.36 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.54 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 8.20 (m, 1H).

Ejemplo 247.

15 (S)-N-{1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-1H-imidazol-4-carboxamida

20 El ácido 4-imidazol carboxílico (1.00 g, 8.9 mmol) se disolvió en DMF seco (35 ml). El 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato seco (EDCI, 2.31 g, 12.0 mmol), HOBt (1.84 g, 12.0 mmol), y DIPEA (4.7 ml, 3.46 g, 26.8 mmol) se adicionaron a RT. Después de la agitación, durante 15 min se adicionó a la solución el (S)-4-[1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il]-2-clorobenzonitrilo del Ejemplo 34© (2.44 g, 9.4 mmol) en DMF seco (15 ml) a RT. A continuación la solución se agito, durante 45 h. Se adicionó agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó y evaporó. El producto crudo se purificó mediante la trituración en DCM caliente. El producto se filtró y se lavó con heptano. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.08 (3H, d), 4.30 (1H, dd distorsionado), 4.41 (2H, m), 6.95 (1H, d), 7.57 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.85 (1H, d), 8.01 (2H, m), 8.21 (1H, s), 8.30 (1H, d), 12.47 (1H, amplitud s).

Ejemplo 248.

(S)-N-{1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

30 El ácido 2-metil-1H-imidazol-4- carboxílico (1.364 g, 10.82 mmol) se suspendió en N,N-Dimetil formamida (25 ml). O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniumhexafluorofosfato (0.342 g, 0.901 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato (2.073 g, 10.82 mmol), DIPEA (3.14 ml, 18.03 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-benzonitrilo (2.5 g, 9.01 mmol) se adicionaron rápidamente en la mezcla, respectivamente. La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. Al día siguiente se adicionó lentamente agua y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron tres veces con agua y la capa de DCM se evaporó. El producto se cristalizó a partir de mezcla de acetonitrilo/agua y finalmente se secó con vacío a 40 °C. Rendimiento 71.6 %. ¹HRMN (400MHz; d₆-DMSO): δ 1.08 (d, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.27 (dd, 1H), 4.32-4.48 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.95-8.02 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 12.10 (bs, 1 H).

Ejemplo 249.

(S)-N-{1-[3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

40 El compuesto base se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 247 a partir de ácido 2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico y (S)-4-[1-(2-amino-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (que se puede preparar de acuerdo con el Ejemplo 34(c)). El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre silica gel, utilizando CH₂Cl₂ - MeOH como eluyente del gradiente (100:0 - 98:2) para proveer el producto, que se trituró en éter dietílico a RT para producir el compuesto base. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.06 (3H, d), 2.31 (3H, s), 4.28 (1H, dd distorsionado), 4.35-4.45 (2H, m), 7.02 (1H, d), 7.42 (1H, s), 7.86 (1H, d), 7.93 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 8.07 (1H, d), 12.11 (1H, s).

Ejemplo 250.

(S)-N-{2-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propil}-2-metil-1 H-imidazol-4-carboxamida

El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 247 a partir del ácido 2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico y (S)-4-[1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-2-clorobenzonitrilo. El producto crudo se purificó mediante la trituración en DCM a RT. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.44 (3H, d), 2.27 (3H, s), 3.57 (1H, m), 3.67 (1H, m), 4.68 (1H, m), 6.96 (1H, d), 7.44 (1H, s), 7.89 (1H, d), 7.95-7.99 (3H, m), 8.12 (1H, s), 12.1 (1H, amplitud s).

5 Ejemplo 251.

(R)-N-{2-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propil}-2-metil-1 H-imidazol-4-carboxamida

a) (R)-tert-Butil 2-hidroxiopropilcarbamato

10 El di-tert-butil dicarbonato (10.17 g, 46.6 mmol) en DCM (30 ml) se adicionó lentamente a una solución de (R)-(-)-1-amino-2-propanol (3.67 ml, 46.6 mmol) en DCM (60 ml). Después de la adición, la agitación se continuó a RT durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua (2x100 ml). La capa orgánica se secó, filtró y se evaporó para proveer el compuesto base. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.18 (3H, d), 1.45 (9H, s), 2.47 (1H, amplitud s), 3.00 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.90 (1H, m), 4.96 (1H, amplitud s)

b) (R)-4-[1-(1-Aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-2-clorobenzonitrilo

15 El (R)-4-[1-(1-Aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-2-clorobenzonitrilo se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(c) a partir de 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo y (R)-tert-butil 2-hidroxiopropilcarbamato. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.24 (2H, amplitud s), 1.54 (3H, d), 3.05 (1H, dd distorsionado), 3.17 (1H, dd distorsionado), 4.34 (1H, m), 6.61 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.78 (1H, dd), 7.98 (1H, d).

c) (R)-N-{2-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propil}-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

20 La (R)-N-{2-[3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propil}-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 247 a partir de ácido 2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico y (R)-4-[1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-2-clorobenzonitrilo. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre sílica gel, utilizando CH₂Cl₂ - MeOH (98:2) como un eluyente. El producto resultante se trituró en DCM a RT para producir el compuesto base. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.61 (3H, d), 2.39 (3H, s), 3.74-3.81 (1H, m), 3.85-3.91 (1H, m), 4.63 (1H, m), 6.59 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.62 (1H, t), 7.66 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 10.04 (1H, amplitud s).

Ejemplo 252.

(S)-N-{1-[3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

30 El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 247 a partir de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico y (S)-4-[1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il]-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (que se puede preparar de acuerdo con el Ejemplo 34(c)). El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre sílica gel, utilizando CH₂Cl₂ - MeOH como eluyente del gradiente (100:0 - 99:1). El producto resultante se trituró en éter etílico a RT, para producir el producto base. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.21 (3H, d), 3.74 (3H, s), 4.26 (1H, dd distorsionado), 4.42 (1H, dd distorsionado), 4.56 (1H, m), 6.60 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 7.87 (1H, m), 7.97 (1H, d).

35 Ejemplo 253.

(S)-N-{1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-1-etil-1H-imidazol-4-carboxamida

40 La (S)-N-{1-[3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-1H-imidazol-4-carboxamida (250 mg, 0.705 mmol) en DMF seca (3 ml) se adicionó lentamente a la mezcla de DMF seca (1 ml) y NaH al 55 % (61.4 mg, 1.41 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de esto, la mezcla de reacción se agitó a RT, durante 30 min. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a 0 °C. Se adicionó lentamente yodoetano (0.057 ml, 0.712 mmol) a 0 °C y a continuación la mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se apagó con salmuera (20 ml), el pH se ajustó por encima de 9 con NaOH y el producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y concentraron. La cromatografía instantánea sobre sílica gel, utilizando CH₂Cl₂ - MeOH como eluyente del gradiente (100:0 - 99:1) proporcionó el producto base. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.07 (3H, d), 1.34 (3H, t), 4.02 (2H, q), 4.20 (1H, dd distorsionado), 4.34 (2H, m), 6.95 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.76 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.00 (2H, m), 8.20 (1H, d), 8.27 (1H, d).

Ejemplo 254.

(S)-N-{1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-carboxamida

La (S)-N-{1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida (700 mg, 1.90 mmol), EtOH (22 ml), KOH (151 mg, 2.70 mmol) y yodometano (0.26 ml, 593 mg, 4.18 mmol) se adicionaron a un vial de reacción de horno de microondas. La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 74 h. A continuación, se 5 adicionó agua y la solución se evaporó a sequedad. Se adicionó agua de nuevo y la precipitación se filtró y se lavó con agua y heptano. La cromatografía instantánea sobre sílica gel, utilizando CH₂Cl₂ - MeOH como eluyente del gradiente (100:0-99: 1) proporcionó el producto, el cual fue recristalizado en acetato de etilo, se filtró a RT y se lavó con heptanos para producir el compuesto base. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.22 (3H, d), 2.39 (3H, s), 3.60 (3H, s), 4.29 (1H, dd distorsionado), 4.38 (1H, dd distorsionado), 4.55 (1H, m), 6.60 (1H, d), 7.41 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.54 10 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.99 (1H, d).

Ejemplo 255.

(S)-N-{1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

La (S)-N-{1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo 253 a partir de (S)-N-{1-[3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}- 15 2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida y 2-yodopropano. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.22 (3H, d), 1.43 (6H, d), 2.42 (3H, s), 4.29 (2H, m), 4.39 (1H, dd distorsionado), 4.57 (1H, m), 6.61 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.56 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 8.00 (1H, d).

Ejemplo 256.

(S)-N-{2-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propil}-1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 253 a partir de (S)-N-{2-[3-(3-cloro-4- cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propil}-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida y 2-yodopropano. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.42 (3H, d), 1.43 (3H, d), 1.60 (3H, d), 2.37 (3H, s), 3.77 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.28 (1H, m), 4.63 (1H, m), 6.58 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.51 (1H, t), 7.59 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 8.00 (1H, d).

Ejemplo 257.

(S)-N-{1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-1-(3-oxobutil)-1H-imidazol-4-carboxamida

La (S)-N-{1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-1H-imidazol-4-carboxamida (600 mg, 1.69 mmol) y metil vinil cetona (0.42 ml, 5.18 mmol) se adicionaron a una solución de 1-metilimidazol (7 ml, 0.085 mmol) en DMSO (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C, durante 11 h. A continuación, se adicionó agua y el producto se 30 extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y concentraron. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre sílica gel, utilizando CH₂Cl₂ - MeOH como eluyente del gradiente (100:0 - 98:2) para obtener el compuesto base. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.21 (3H, d), 2.16 (3H, s), 2.92 (2H, t), 4.26 (2H, t), 4.28 (1H, dd distorsionado), 4.39 (1H, dd distorsionado), 4.56 (1H, m), 6.60 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.66 (1H, d distorsionado), 7.79 (1H, dd distorsionado), 7.86 (1H, d), 8.17 (1H, d).

Ejemplo 258.

(S)-N-{1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-2-metil-1-(3-oxobutil)-1H-imidazol-4-carboxamida

La (S)-N-{1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-2-metil-1-(3-oxobutil)-1H-imidazol-4- carboxamida se preparó siguiendo el método del Ejemplo anterior a partir de (S)-N-{1-[3-(3-cloro-4-cianofenil)- 1H-pirazol-1-il]propan- 40 2-il}-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida y metil vinil cetona. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.21 (3H, d), 2.17 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.89 (2H, t), 4.13 (2H, t), 4.29 (1H, dd distorsionado), 4.38 (1 H, dd distorsionado), 4.55 (1H, m), 6.60 (1H, d), 7.44 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.66 (1H, d distorsionado), 7.85 (1H, dd distorsionado), 8.00 (1H, d).

Ejemplo 259.

(S)-N-{1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-imidazol-4-carboxamida

La (S)-N-{1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-1-(3-oxobutil)-1H-imidazol-4-carboxamida (100 mg, 1.18 mmol) en THF seco (3 ml) se adicionó a la solución de bromuro de metilmagnesio 3.0 M en éter (0.39 ml) a 30- 45 40 °C. Después de esto la mezcla de reacción se agitó a 45 °C, durante 3 h. La mezcla de reacción fría se vertió en solución saturada de NH₄Cl. Los solventes se evaporaron y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y concentraron. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre sílica gel, utilizando EtOAc - MeOH (9:1) como un eluyente. La purificación final se realizó por HPLC preparativa para obtener el compuesto base. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.22 (3H, d), 1.30 (6H, s), 1.97 (2H, m), 4.14 (2H, m), 4.28 (1H, dd distorsionado), 4.41 (1H, dd distorsionado), 4.56 (1H, m), 6.60 (1H, d), 7.48 (2H, m), 7.56 (1H, d), 7.61 (1H, d distorsionado), 7.79 (1H, dd distorsionado), 7.86 (1H, d), 8.17 (1H, d).

Ejemplo 260.

(S)-N-{1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida 4-

El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo anterior a partir de (S)-N-{1-[3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-2-metil-1-(3-oxobutil)-1H-imidazol-4-carboxamida y bromuro de metil magnesio. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre sílica gel, utilizando CH₂Cl₂ - MeOH como eluyente del gradiente (100:1 - 98:2). La purificación final se realizó por HPLC preparativa para obtener el compuesto base. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.22 (3H, d), 1.30 (6H, s), 1.65 (1H, amplitud s), 1.88 (2H, m), 2.42 (3H, s), 4.02 (2H, m), 4.30 (1H, dd distorsionado), 4.38 (1H, dd distorsionado), 4.55 (1H, m), 6.60 (1H, d), 7.47 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 7.99 (1H, d).

Ejemplo 261.

N-((S)-1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il)-1-(3-hidroxibutil)-1H-imidazol-4-carboxamida

El borohidruro de sodio (9.8 mg, 0.26 mmol) se adicionó a una solución de (S)-N-{1-[3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-1-(3-oxobutil)-1H-imidazol-4-carboxamida (100 mg, 0.24 mmol) en etanol (3 ml) a RT. Después de esto la mezcla de reacción se agitó a RT, durante 3 h. A continuación, se adicionó agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron. El solvente se evaporó para obtener el compuesto base. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.21 (3H, d), 1.22 (3H, d), 1.89 (2H, m), 2.31 (1H, amplitud s), 3.73 (1H, m), 4.15 (2H, m), 4.28 (1H, dd distorsionado), 4.40 (1H, dd distorsionado), 4.56 (1H, m), 6.61 (1H, d), 7.51 (2H, m), 7.60 (1H, d), 7.66 (1H, d distorsionado), 7.79 (1H, m), 7.95 (1H, d), 8.18 (1H, d).

Ejemplo 262.

N-((S)-1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il)-1-(3-hidroxibutil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo anterior a partir de (S)-N-{1-[3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-2-metil-1-(3-oxobutil)-1H-imidazol-4-carboxamida. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.22 (6H, d), 1.81 (2H, m), 2.41 (1H, m), 2.45 (1H, amplitud s), 3.74 (1H, m), 4.03 (2H, m), 4.30 (1H, dd distorsionado), 4.38 (1H, dd distorsionado), 4.55 (1H, m), 6.60 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.53 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.99 (1H, d).

Ejemplo 263.

N-((S)-1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il)-1-[(2-metiloxiran-2-il)metilo]-1H-imidazol-4-carboxamida y 1-(3-cloro-2-hidroxi-2-metilpropil)-N-((S)-1-[3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida

Una mezcla de (S)-N-{1-[3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-1H-imidazol-4-carboxamida (120 mg, 0.338 mmol), 2-(clorometil)-2-metiloxirano (2.88 g, 27.1 mmol) y Y(NO₃)₃ x 6 H₂O (3.6 mg, 0.0093 mmol) se agitó bajo MW a 120 °C, durante 30 min. Después de la evaporación del oxirano el residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre sílica gel utilizando CH₂Cl₂ - MeOH como eluyente del gradiente (100:0 - 99:1) para obtener la N-((S)-1-[3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il)-1-[(2-metiloxiran-2-il)metilo]-1H-imidazol-4-carboxamida como un producto principal y 1-(3-cloro-2-hidroxi-2-metilpropil)-N-((S)-1-[3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida como un producto menor.

N-((S)-1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il)-1-[(2-metiloxiran-2-il)metil]-1H-imidazol-4-carboxamida: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.22 (3H, d), 1.31 (3H, s), 2.58 y 2.77 (dos diastereómeros, 1H, d), 4.08 y 4.35 (dos diastereómeros, 1H, dd distorsionado), 4.57 (1H, m), (1H, dd distorsionado), 6.62 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.51 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.66 (1H, d distorsionado), 7.79 (1H, dd distorsionado), 7.97 (1H, d), 8.20 (1H, d).

1-(3-Cloro-2-hidroxi-2-metilpropil)-N-((S)-1-[3-(3-cloro-4-ciano-fenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.20 (dos diastereómeros, 3H, m), 1.34 y 1.35 (dos diastereómeros, 3H, s), 3.31-3.42 (dos diastereómeros, 2H, m), 3.99-4.18 (dos diastereómeros, 2H, m), 4.21-4.43 (dos diastereómeros,

3H, m), 4.54 (1H, m), 6.61 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.57 (1H, s), 7.66 (1H, d distorsionado), 7.76 (1H, s), 7.78 (1H, m), 8.15 (1H, d), 8.20 (1H, d).

Ejemplo 264.

(S)-N-{1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-1-(piridin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida

5 Un tubo de reacción del horno microondas se cargó con CuI (5.5 mg, 0.028 mmol), 1H-benzotriazol (6.7 mg, 0.056 mmol), DMSO (1 ml), 2-bromopiridina (0.054 ml, 89 mg, 0.566 mmol), (S)-N-{1-[3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-1H-imidazol-4-carboxamida (200 mg, 0.564 mmol) y KO^t-Bu (89 mg, 0.789 mmol). La mezcla de reacción se agito, durante 30 min a 150 °C en un horno microondas. A continuación, la mezcla se enfrió a RT, se
10 se adicionó agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron. Después de la evaporación del solvente, el residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre silica gel utilizando CH₂Cl₂ - MeOH como eluyente del gradiente (100:0-99:1). La trituración en éter etílico proporcionó el producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.26 (3H, d), 4.29 (1H, dd distorsionado), 4.45 (1H, dd distorsionado), 4.61 (1H, m), 6.62 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 7.38 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.81 (1H, dd), 7.88 (1H, td), 8.00 (1H, m), 8.18 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.53 (1H, d).

15 Ejemplo 265.

(S)-N-{1-[3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-1-(piridin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida

Bajo una atmósfera de nitrógeno, un matraz de reacción se cargó con K₂CO₃ (78 mg, 0.564 mmol), CuI (10.7 mg, 0.056 mmol), 1,3-di(2-piridil)-1,3-propanodiona (12.8 mg, 0.056 mmol), (S)-N-{1-[3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-1H-imidazol-4-carboxamida (200 mg, 0.564 mmol), DMF seca (4 ml) y 3-bromopiridina (0.054 ml, 89
20 mg, 0.564 mmol). La mezcla de reacción se agito, durante 4 h a 130 °C. Se adicionó 3-bromopiridina (0.025 ml, 41 mg, 0.260 mmol), y a continuación se continuó el calentamiento por 2 h a 130°C. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a RT y se pasó a través de un tapón de Celite. Después de ser enjuagado con acetato de etilo, los filtrados combinados se lavaron con salmuera saturada, se secaron y concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre silica gel utilizando CH₂Cl₂ - MeOH (98:2) como un eluyente. La recrystalización en CH₂Cl₂ - Et₂O proporcionó el producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.25 (3H, d), 4.29 (1H, dd distorsionado), 4.46 (1H, dd distorsionado), 4.62 (1H, m), 6.64 (1H, d), 7.50 (1H, m), 7.51 (1H, d), 7.68 (1H, d distorsionado), 7.74 (1H, m), 7.80 (1H, dd distorsionado), 7.87 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.11 (1H, d), 8.24 (1H, d), 8.71 (1H, dd), 8.78 (1H, d).

Ejemplo 266.

30 (S)-N-{1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-2-metil-1-(piridin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida

Bajo una atmósfera de nitrógeno, un matraz de reacción se cargó con K₂CO₃ (94 mg, 0.678 mmol), CuI (12.9 mg, 0.068 mmol), 1,3-di(2-piridil)-1,3-propanodiona (15.3 mg, 0.068 mmol), (S)-N-{1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida (250 mg, 0.678 mmol), DMF seca (5 ml) y 3-bromopiridina (0.065
35 ml, 107 mg, 0.678 mmol). La mezcla de reacción se agito, durante 2 h a 130 °C. Se adicionó la 3-bromopiridina (0.070 ml, 115 mg, 0.727 mmol), y a continuación se continuó el calentamiento por 4 h a 140 °C. Una vez más se adicionó la 3-bromopiridina (0.070 ml, 115 mg, 0.727 mmol), y el calentamiento se continuó por 1 h a 170 °C con microondas. A continuación la mezcla de reacción se enfrió a RT y se pasó a través de un tapón de Celite. Después de ser enjuagado con acetato de etilo, los filtrados combinados se lavaron con salmuera saturada, se secaron y concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre silica gel utilizando CH₂Cl₂ - MeOH como eluyente del gradiente (99.5:0.5 - 98:2). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.25 (3H, d), 2.40 (3H, s), 4.32 (1H, dd distorsionado), 4.43 (1H, dd distorsionado), 4.61 (1H, m), 6.63 (1H, d), 7.50 (1H, m), 7.52 (1H, d), 7.64 (1H, s), 7.66 (1H, m), 7.67 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 8.03 (1H, d), 8.64 (1H, d), 8.74 (1H, dd).

Ejemplo 267.

(S)-N-{1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

45 Siguiendo el método del Ejemplo 247 pero sustituyendo el ácido 4-imidazol carboxílico por el ácido imidazo[1,2-a]piridina-2- carboxílico (descrito en WO 2005/030704), se obtuvo el compuesto base. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea utilizando CH₂Cl₂-MeOH como eluyente del gradiente (100:0 - 99:1) y luego por trituración en éter etílico a RT. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.28 (3H, d), 4.33 (1H, dd distorsionado), 4.45 (1H, dd distorsionado), 4.64 (1H, m), 6.61 (1H, d), 6.87 (1H, td), 7.28 (1H, td), 7.51 (1H, d), 7.60 (1H, dd), 7.64 (1H, d), 7.84
50 (1H, dd), 8.02 (1H, s), 8.04 (1H,d), 8.12 (1H, d), 8.15 (1H, dt).

Ejemplo 268.

(S)-N-{1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

- 5 Siguiendo el método del Ejemplo 247 pero sustituyendo ácido 4-imidazol carboxílico por ácido 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a] piridina-2- carboxílico (preparado en WO 2007/108750 a partir de ácido imidazo[1,2-a] piridina-2-carboxílico), se obtuvo el compuesto base. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea utilizando CH₂Cl₂ - MeOH (98:2) como eluente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.22 (3H, d), 1.94 - 2.04 (4H, m), 2.87 (2H, m), 3.99 (2H, t), 4.30 (1H, dd distorsionado), 4.38 (1H, dd distorsionado), 4.55 (1H, m), 6.60 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.99 (1H, d).

Ejemplo 269.

(S)-N-{1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-3-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida

- 10 Siguiendo el método del Ejemplo 247 pero sustituyendo el ácido 4-imidazol carboxílico por ácido 5-isopropil-1H-pirazol- 3- carboxílico (preparado en WO 03/037432 A1), se obtuvo el compuesto base. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea utilizando CH₂Cl₂ - MeOH como eluente del gradiente (100:0 - 98:2). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.22 (3H, d), 1.30 (6H, d), 3.03 (1H, m), 4.27 (1H, dd distorsionado), 4.43 (1H, dd distorsionado), 4.58 (1H, m), 6.59 (1H, s), 6.61 (1H,d), 7.50 (1H, d), 7.67 (1H, d distorsionado), 7.76 (1H, dd distorsionado), 7.85 (1H, d), 8.19 (1H, d), 10.21 (1H, amplitud s).
- 15

Ejemplo 270.

(S)-N-{1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-3-vinil-1 H-pirazol-5-carboxamida

- 20 La trietilamina (3.0 ml, 21.8 mmol) se adicionó a una solución de N-((S)-1-[3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol- 1-il]propan-2-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida del Ejemplo 56 (1.74 g, 4.36 mmol) en DCM (40 ml) a 0 °C. A continuación, se adicionó lentamente el metanosulfonil cloruro (0.675 ml, 8.73 mmol) a 0 °C. Después de la adición la agitación se continuó a RT durante la noche. Luego la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con HCl 1 M. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró. La cristalización en DCM proporcionó el compuesto base. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃ + un gota de MeOH-*d*₄): 1.25 (3H, d), 4.31 (1H, dd distorsionado), 4.39 (1H, dd distorsionado), 4.55 (1H, m), 5.38 (1H, d), 5.76 (1H,d), 6.60 (1H,dd), 6.63 (1H, d), 6.79 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.70 (1H, d distorsionado), 7.73 (1H, d), 7.82 (1H, dd distorsionado), 7.96 (1H, d).
- 25

Ejemplo 271.

3-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil) isoxazol-5-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) 2-Cloro-4-formil-3-metilbenzonitrilo

- 30 Una mezcla de 2-cloro-4-yodo-3-metilbenzonitrilo (150 g, 0.54 mol) y THF (1200 ml) se enfrió a -32 °C. Una solución i-PrMgCl-THF 2M (541 ml, 1.08 mol) se adicionó lentamente durante 1 h y la mezcla se agitó a -32 °C, durante 2 h. Se adicionó DMF (83 ml, 1.08 mol) a -32 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar a RT. Después de la agitación durante la noche, se adicionó a 0 °C una solución de HCl al 10 % (1000 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter etílico (2 x 900 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaHCO₃ saturada (900 ml) y salmuera (750 ml). La capa orgánica se secó con Na₂CO₄, se filtró y evaporó. El producto crudo se secó (95 g) se trató con n-heptano caliente y carbón activado. El compuesto base se obtuvo como un sólido de color amarillo y se utilizó sin una purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 2.78 (s, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 10.36 (s, 1H).
- 35

b) (E)-2-Cloro-4-((hidroxiimino) metil)-3-metilbenzonitrilo

- 40 Se disolvió el 2-cloro-4-formil-3-metilbenzonitrilo (5.0g, 27.8 mmol) en THF seco (60 ml). Se adicionaron la piridina (6,7 ml, 84.0 mmol) y la hidroxilamina clorhidrato (3.87 g, 55.7 mmol) a la solución. La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó por 4 h. El THF se evaporó y se adicionó agua helada (50 ml). La mezcla se agito, durante 1h y el precipitado se filtró completamente y se lavó dos veces con agua fría. Después del secado (5.3 g) se obtuvo el compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 2.48 (s, 3H), 7.79 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 11.93 (s, 1H).

c) (Z)-3-Cloro-4-ciano-N-hidroxi-2-metilbenzimidazol cloruro

- 45 El (E)-2-cloro-4-((hidroxiimino) metil)-3-metilbenzonitrilo (0.64 g, 3.27 mmol) se disolvió en DMF (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se adicionó la N-clorosuccinimida (0.48 g, 3.60 mmol) y la mezcla se dejó calentar a RT. La mezcla se agitó durante la noche a RT y se vertió en agua helada (100 ml), se extrajo dos veces con EtOAc, La fase orgánica se

lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó. El producto crudo (0.69 g) se utilizó sin purificación. ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 2.42 (s, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 12.77 (s, 1H).

d) t-Butil (2-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)isoxazol-5-il)etil)-carbamato

5 El tert-Butil but-3-in-1-ilcarbamato (1.0 g, 4.37 mmol) se disolvió en DCM seca (10 ml) y trietilamina (0.91 ml) se adicionó a RT. Se adicionó tert-butil (2-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)isoxazol-5-il)etil)carbamato (1g, 4.37 mmol) en DCM (5 ml) a la mezcla de reacción. Después de una hora a RT, la mezcla de reacción se calentó a reflujo, durante 6 h. se adicionó agua (30 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (Toluene-EtOAc 3/1) Las fracciones del producto se combinaron y evaporaron para proveer el compuesto base (0.71 g). ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 1.36 (s, 9H), 2.48 (s, 3H), 2.95 (t, 2H), 3.32 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.05 (bs, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.95 (d, 1H).

e) 4-(5-(2-aminoetil)isoxazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

15 El tert-Butil (2-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)isoxazol-5-il)etil)-carbamato (0.56 g, 1.55 mmol) se disolvió a DCM (20 ml). A esta mezcla se le adicionó TFA (1.15 ml) y se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disuelve con éter etílico. Se adicionó solución de HCl 1 M en éter etílico y la mezcla se agitó a RT, durante 2 h. La sal HCl del compuesto base (0.20 g) se filtró y se secó. ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 2.50 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.23 (bs, 3H).

f) 3-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)isoxazol-5-il)etil)-1 H-pirazol-5-carboxamida

20 El ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (31 mg; 0.203 mmol) y DIPEA (0.106 ml) se disolvieron en 5 ml de DCM seca. Se adicionaron a RT Hidrato de HOBt (47 mg; 0.304 mmol) y EDCI (58 mg; 0.304 mmol). Se adicionó el 4-(5-(2-aminoetil) isoxazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (53 mg; 0.203 mmol) y la reacción se agitó a RT, durante 4 h. Se adicionaron 10 mL de DCM y la capa orgánica se lavó con HCl 1M, NaHCO₃ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó a sequedad. El producto crudo se trituró con n-heptano para proveer el 32 mg del producto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 2.44 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.12 (t, 2H), 3.63 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.30 (bs, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.73 (bs, 1H), 14.20 (s, 1H).

Ejemplo 272.

N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil) isoxazol-5-il)etil)-3-(piridin-3-il)-1 H-pirazol-5-carboxamida

30 La N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil) isoxazol-5-il) etil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó a partir de 4-(5-(2-aminoetil) isoxazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo clorhidrato (54.8 g, 0.184 mmol), ácido 3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5- carboxílico (34.8 mg, 0.184 mmol), Hidrato de HOBt (42.2 mg, 0.276 mmol), DIPEA (0.096 ml, 0.551 mmol) y EDCI (53 mg, 0.276 mmol) utilizando DCM como solvente como se describe en Ejemplo anterior. El producto crudo se purificó por emdrio de HPLC preparativa para proveer el 13 mg del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz;CDCl₃): δ 2.47 (s, 3H), 3.23 (t, 2H), 3.89 (m, 2H), 6.30 (s, 1 H), 7.09 (bs, 1H), 7.22 (bs, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.62 (bs,1H), 8.95 (bs,1H).

35 **Ejemplo 273.**

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

40 A una mezcla de ácido 1H-pirazol-3- carboxílico (89 mg, 0.767 mmol) en DCM (5ml), se adicionó DIPEA (0.40 ml, 2.30 mmol). O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniohexafluorofosfato (HBTU, 291.0 mg, 0.767 mmol) a RT. La mezcla se agito, durante 15 min y se adicionó (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (200 mg, 0.767 mmol) sólido. La reacción se agitó durante la noche a RT. El solvente se evaporó y se adicionó agua. El pH de la fase acuosa se ajustó a 9-10 y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El producto crudo se purificó con cromatografía instantánea (gradiente DCM /EtOAc) para proveer 100 mg del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 1.11 (d, 3H), 4.36 (m, 3H), 6.58 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.08 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H), 13.20 (s,1H).

Ejemplo 274.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-4-metil-2-(piridin-3-il)-1 H-imidazol-5-carboxamida

El ácido 4-metil-2-(piridin-3-il)-1H-imidazol-5- carboxílico (78 mg; 0.384 mmol) y DIPEA (0.20 ml, 1.151 mmol) se disolvieron en 5 ml de DMF seca. Se adicionaron a RT hidrato de HOBt (88 mg; 0.575 mmol) y EDCI (110 mg; 0.575 mmol). Se adicionó (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo sólido (100 mg; 0.384 mmol) en una porción y la reacción se agitó, durante 2 h a una temperatura de 60 °C y se agitó a RT durante la noche. Se adicionó agua (40 ml) y la mezcla se dejó agitar 1 h a RT. El producto precipitado se filtró, se secó con vacío a 40 °C, durante 12 h, para proveer 136 mg del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 1.12 (d, 3H), 2.49 (s,3H), 4.40 (m, 3H), 6.97 (d, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.88 (m, 2H), 8.02 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 9.13 (d, 1H), 12.85 (s,1H).

Ejemplo 275.

10 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(4-metilpiridin-3-il)tiofeno-2-carboxamida

a) Ácido 5-(4-metilpiridin-3-il) tiofeno-2- carboxílico

15 El etil 5-(4-metilpiridin-3-il) tiofeno-2-carboxilato (0.200 g, 0.809 mmol) se disolvió en etanol (5 ml). Se adicionó solución de hidróxido de sodio 2 M (0.809 ml, 1.617 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante la noche. Se evaporó el etanol y se adicionó agua (5 ml). El producto se precipitó durante la adición de HCl 2 M. El producto se filtró y se secó para proveer 98 mg. ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 2.43 (s, 3H), 7.38 (d,1H), 7.39 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.59 (s, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-5-(4-metilpiridin-3-il) tiofeno-2-carboxamida

20 El compuesto base se preparó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.116 g, 0.446 mmol), ácido 5-(4-metilpiridin-3-il)tiofeno-2- carboxílico (0.098 g, 0.446 mmol), DIPEA (0.233 ml, 1.337 mmol), Hidrato de HOBt (0.102 g, 0.668 mmol) y EDCI (0.128 g, 0.668 mmol) como se describe en el Ejemplo anterior proporcionando 0.115 g del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 1.19 (d, 3H), 2.41 (s,3H), 4.32 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.33 (d,1H) 7.37 (d, 1H), 7.79 (d, 1H),7.85 (d,1H), 7.94 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.45 (m,2H), 8.55 (s,1H).

Ejemplo 276.

25 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

30 El compuesto base se preparó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.058 g, 0.307 mmol), ácido 1-(piridin-3-il)- 1H-pirazol-3- carboxílico (0.080 g, 0.307 mmol), DIPEA (0.160 ml, 0.921 mmol), Hidrato de HOBt (0.071 g, 0.460 mmol) y EDCI (0.088 g, 0.460 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 274 proporcionando 0.120 g del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 1.18 (d, 3H), 4.38 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.90 (m, 3H), 8.04 (d,1H), 8.30 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.60 (d,1H), 8.65 (d, 1H), 9.19 (d, 1H).

Ejemplo 277.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carboxamida

35 El compuesto base se preparó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.063 g, 0.384 mmol), ácido 3H-imidazo[4,5-b]piridina-5- carboxílico (0.100 g, 0.384 mmol), DIPEA (0.200 ml, 1.151 mmol), Hidrato de HOBt (0.088 g, 0.575 mmol) y EDCI (0.110 g, 0.575 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 274 proporcionando 0.130 g del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 1.17 (d, 3H), 4.45 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 7.99 (m, 6H), 8.64 (s,1H), 8.99 (d,1H).

Ejemplo 278.

40 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

45 El compuesto base se preparó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.058 g, 0.307 mmol), ácido 1-(piridin-4-il)- 1H-pirazol-3- carboxílico (0.080 g, 0.307 mmol), DIPEA (0.160 ml,0.921 mmol), Hidrato de HOBt (0.071 g, 0.460 mmol) y EDCI (0.088 g, 0.460 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 274 proporcionando 0.110 g del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 1.19 (d, 3H), 4.36 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.94 (m,2H), 8.02 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.69 (m,2H), 8.75 (d, 1H).

Ejemplo 279.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carboxamida

5 El compuesto base se preparó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0.060g, 0.215 mmol), ácido 3H-imidazo[4,5b]piridina-5- carboxílico (0.035 g, 0.215 mmol), DIPEA (0.112 ml, 0.646 mmol), Hidrato de HOBt (0.050 g, 0.323 mmol) y EDCI (0.062 g, 0.323 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 274 proporcionando 0.050 g del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 1.22 (d, 3H), 4.46 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.89 (m, 3H), 8.09 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 13.00 (bs, 1H).

Ejemplo 280.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(piridin-3-il)tiazol-4-carboxamida

10 El compuesto base se preparó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0.060g, 0.215 mmol), 2-(piridin-3-il)ácido tiazol-4- carboxílico (0.044 g, 0.215 mmol), DIPEA (0.112 ml, 0.646 mmol), Hidrato de HOBt (0.050 g, 0.323 mmol) y EDCI (0.062 g, 0.323 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 274 proporcionando 0.080 g del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 1.20 (d, 3H), 4.40 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.94 (m, 3H), 8.33 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 9.25 (bs, 1H).

Ejemplo 281.

15 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

20 El compuesto base se preparó a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0.050g, 0.179 mmol), ácido 1-(piridin-3-il)- 1H-pirazol-3- carboxílico (0.034 g, 0.179 mmol), DIPEA (0.094 ml, 0.538 mmol), Hidrato de HOBt (0.041 g, 0.269 mmol) y EDCI (0.052 g, 0.269 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 274 proporcionando 0.079 g del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 1.19 (d, 3H), 4.38 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.88 (m, 3H), 8.30 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.18 (d, 1H).

Ejemplo 282.

3-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)isoxazol-5-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) (E)-2-Cloro-4-((hidroxiimino) benzonitrilo

25 2-cloro-4-formilbenzonitrilo (2.0 g, 12.08 mmol) se disolvió en THF seco (30 ml). piridina (2.9 ml, 36.2 mmol) e hidroxilamina clorhidrato (1.68 g, 24.16 mmol) se adicionó a la solución. La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó por 4 h. El THF se evaporó y se adicionó agua helada (50 ml). La mezcla se agito, durante 1 h y el precipitado se filtró y se lavó dos veces con agua fría. Después de secar a 35 °C, durante la noche (2.04 g) se obtuvo el compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): 7.75 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 11.93 (s, 1H).

30 b) (Z)-3-Cloro-4-ciano-N-hidroxibenzimidoyl cloruro

El (E)-2-cloro-4-((hidroxiimino) benzonitrilo (2.04 g, 11.30 mmol) se disolvió en DMF (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se adicionó N-clorosuccinimida (1.66 g, 12.43 mmol) y la mezcla se dejó calentar a RT. La mezcla de reacción se agito, durante 2 h a RT y se vertió en agua helada. El producto se filtró y se secó para proveer 2.26 g del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 7.92 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 13.06 (s, 1H).

35 c) tert-Butil (2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)isoxazol-5-il)etil)carbamato

40 El tert-Butil but-3-yn-1-ilcarbamato (0.7 g, 4.14 mmol) se disolvió en tolueno (20 ml) y se adicionó a RT trietilamina (0.87 ml). Se adicionó (Z)-3-cloro-4-ciano-N-hidroxibenzimidoyl cloruro (0.98 g, 4.55 mmol) en DMF (2 ml) to mezcla de reacción. Después de una hora a RT, la mezcla de reacción se calentó a 40 °C, durante 2 h. El precipitado de color blanco se filtró y el filtrado se lavó con HCl 1 M, agua y salmuera. Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea (Heptano-EtOAc 2: 1). Las fracciones del producto se combinaron y evaporaron para proveer el compuesto base puro (0.78 g). ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 1.35 (s, 9H), 2.95 (t, 2H), 3.30 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.18 (s, 1H).

d) 4-(5-(2-Aminoetil)isoxazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo clorhidrato

45 tert-Butil (2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)isoxazol-5-il)etil)carbamato (0.78 g, 2.24 mmol) se agitó con 13 % en peso solución de HCl acetato de etilo (20 ml), durante 2 h a RT. La mezcla se filtró y se lavó el precipitado con EtOAc, se

secó con vacío a 30 °C, durante la noche. Se obtuvieron 0.53 g del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 3.21 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.27 (bs, 3H).

e) 3-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)isoxazol-5-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida

5 El compuesto base se preparó a partir de 4-(5-(2-aminoetil)isoxazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo clorhidrato (0.080g, 0.282 mmol), ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.043 g, 0.282 mmol), DIPEA (0.196 ml, 1.126 mmol 1), Hidrato de HOBT (0.065 g, 0.422 mmol) y EDCI (0.081 g, 0.422 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 274 proporcionando 0.013 g del compuesto base después de la purificación con HPLC preparativa. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 2.53 (s, 3H), 3.20 (t, 2H), 3.83 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.33 (bs, 1H), 7.63 (bs, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.97 (bs, 1H).

Ejemplo 283.

10 N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)isoxazol-5-il)etil)-5-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

15 El compuesto base se preparó a partir de 4-(5-(2-aminoetil)isoxazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo clorhidrato (0.080g, 0.282 mmol), 5-(piridin-3-il)-ácido 1H-pirazol-3- carboxílico (0.053 g, 0.282 mmol), DIPEA (0.196 ml, 1.126 mmol 1), Hidrato de HOBT (0.065 g, 0.422 mmol) y EDCI (0.081 g, 0.422 mmol) siguiendo el método del Ejemplo 274. El compuesto base se convirtió a la sal HCl mediante el tratamiento de solución de éter HCl 1 M por 2 h proporcionando 0.056 g del compuesto base. ¹H-RMN (400MHz; d6-DMSO): 3.15 (t, 2H), 3.66 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.42 (bs, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.21 (s,1H), 8.63 (d,1H), 8.75 (d,1H), 8.83 (bs, 1H), 9.19 (s, 1H).

Ejemplo 284.

{{(E)-2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]vinil]-amida del ácido piridina-2- carboxílico

20 a) 2-Bromo-5-((E)-2-nitrovinil)furano

25 5-Bromo-2-furaldehído (5.26 g, 0.0300 mol) y nitrometano (2.2 ml, 2.43 g, 0.0300 mol) en metanol (40 ml) se adicionaron a NaOH (1.20 g, 0.0300 mol) en agua (40 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C, durante 2 h y a continuación se diluyó con agua congelada (25 ml). La solución resultante se adicionó lentamente a HCl al 10% (10 ml) a <0 °C. El precipitado separado por filtración, se lavó con agua y heptano y se secó para producir el compuesto base. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 6.90 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.77 (1H, d), 7.96 (1H, d)

b) 2-Bromo-5-(2-nitro-1-fenilsulfaniletíl)furano

30 2-Bromo-5-((E)-2-nitrovinil)furano (1.50 g, 0.006880 mol), tiofenol (0.91 ml, 0.99 g, 0.008945 mol) y N-isopropilciclohexilamina (0.1 ml, 0.085 g, 0.0006017 mol) en cloruro de metileno seco (150 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a RT, durante 4.5 h. A continuación la solución se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El producto se almacenó en un congelador. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 4.94-5.01 (1H, m), 5.11-5.17 (2H, m), 6.37 (1H, d), 6.49 (1H, d), 7.38 (5H, m).

c) 2-(5-Bromofuran-2-il)-2-fenilsulfaniletilamina

35 Se adicionó polvo de zinc (0.80 g, 0.01224 mol) al 2-bromo-5-(2-nitro-1-fenilsulfaniletíl)furano (0.60 g, 0.001828 mol) disuelto en la mezcla de ácido acético glacial (24 ml) y ácido clorhídrico concentrado (2.4 ml) a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 80 °C, durante 2.5 h. A continuación, se adicionaron 0.40 g (0.00612 mol) de polvo de zinc y la mezcla se calentó, durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se adicionaron 36 ml de agua. Se ajustó el pH a 9 con NaOH 2.5 M. El producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2.87 (1 H, dd distorsionado), 2.97 (1H, dd distorsionado), 4.41 (1H, t), 6.21(1H, d), 6.45 (1H, d), 7.31 (5H, m).

40 d) [2-(5-Bromofuran-2-il)-2-fenilsulfanil-etil]amida del ácido piridina-2- carboxílico

45 La 2-(5-bromofuran-2-il)-2-fenilsulfaniletilamina (0.28 g, 0.0009389 mol), el ácido 2-piridina carboxílico (0.12 g, 0.001005 mol) y EDCI se agitaron en THF seco (10 ml). Después de la desaparición del material inicial el solvente se evaporó. A continuación, se adicionó cloroformo y la solución se lavó con Na₂CO₃ 1 M y agua, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea utilizando heptano-EtOAc como eluyente del gradiente (85:15 - 70:30). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3.75-3.80 (2H, m), 4.78-4.84 (1H, m), 6.33-6.37 (2H, m), 6.44 (1H, d), 7.26-7.40 (4H, m), 7.59-7.62 (1H, m), 7.97-8.04 (2H, m), 8.62-8.64 (1H, m), 9.08 (1H, m).

e) [2-benzenesulfonil-2-(5-bromofuran-2-il)etil]-amida del ácido piridina-2- carboxílico

Se adicionó peryodato de sodio (57 mg, 0.2677 mmol) en una pequeña cantidad de agua a la [2-(5-bromofuran-2-il)-2-fenilsulfaniletíl]-amida del ácido piridina-2- carboxílico (90 mg, 0.2231 mmol) en metanol (13 ml). Después del reflujo, durante otras 4 h, se adicionaron 57 mg (0.2677 mmol) de peryodato de sodio y se continuó el reflujo por 4.5 h. Se adicionó agua (30 ml) y el producto se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El producto crudo se utilizó como tal en la siguiente etapa.

f) [(E)-2-(5-bromofuran-2-il)vinil]amida del ácido piridina-2- carboxílico

La mezcla de [2-benzenosulfonil-2-(5-bromo-furan-2-il)etil]amida del ácido piridina-2- carboxílico (0.11 g, 0.2623 mmol) y Na₂CO₃ (0.03 g, 0.2623 mmol) en tolueno se sometió a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La solución de tolueno se lavó con NaOH 1 M (25 ml), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea utilizando heptano-EtOAc como eluyente del gradiente (90:10 - 80:20). El isómero E se utilizó en la siguiente etapa.

g) {(E)-2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]-vinil}amida del ácido piridina-2- carboxílico

La [(E)-2-(5-bromofuran-2-il)vinil]amida del ácido piridina-2- carboxílico (0.014 g, 0.0477 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (4.2 ml) en un vial de reacción de microondas. Se adicionaron ácido 3,4-diclorofenilborónico (0.0091 g, 0.0477 mmol), fosfato de potasio tribásico (0.020 g, 0.0954 mmol), 0.7 ml de agua y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0.005 g, 0.0047 mmol). Después de la eliminación del oxígeno, la mezcla de reacción se irradió, durante 10 min at 160 °C. A continuación, se adicionó agua (7 ml). El producto se extrajo en EtOAc (2x 15 ml). La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea (eluyente: heptano-EtOAc 7:3). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 6.26 (1H, d), 6.29 (1H, d), 6.66 (1H, d), 7.45 (1H, d distorsionado), 7.48-7.52 (2H, m), 7.69-7.76 (2H, m), 7.91 (1H, td), 8.27 (1H, d), 8.61 (1H, dd), 9.88 (1H, d).

Ejemplo 285.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.33 g, 1.28 mmol), ácido 3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5- carboxílico (0.2 g, 1.28 mmol), HOBt (0.26 g, 1.92 mmol), DIPEA (0.7 mL, 3.84 mmol) y EDCI (0.37 g, 1.92 mmol) utilizando DMF (10 mL) como solvente. Rendimiento 0.197 g. ¹H RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.24 (d, 3H), 1.33 (d, 6H), 3.15 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.02 (dd, 1H).

Ejemplo 286.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-metil-1-(3-oxobutil)-1H-imidazol-4-carboxamida

a) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34 (d) a partir de ácido 2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (0.497 g, 3.94 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (1.2 g, 4.31 mmol) del Ejemplo 116(f). El producto se purificó por cromatografía instantánea. Rendimiento 10.21 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.07 (d, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.25-4.46 (m, 3H), 7.02 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 12.11 (s, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-metil-1-(3-oxobutil)-1H-imidazol-4-carboxamida

Se adicionaron 1-Metilimidazol (1.030 ml, 0.013 mmol) y DMSO (3 ml) en un matraz. Se adicionó la (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida (100 mg, 0.259 mmol) disuelta en 3 ml de DMSO. Po último se adicionó metil vinil cetona (0.065 ml, 0.776 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C, durante 2.5 h. La mezcla se agitó a RT durante la noche y en la mañana siguiente la temperatura se elevó de nuevo a 70°C, por 3.5 h. Durante la última parte de la reacción se adicionaron un total de 0.195 ml de metil vinil cetona y 16.48 ml de 1-metilimidazol y la mezcla se agitó a 70 °C, durante tres días. 10 ml de agua se vertieron en la mezcla y la solución de color blanco resultante se extrajo con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo combinadas se secaron, se filtraron y evaporaron. El producto se purificó por cromatografía instantánea y la recristalización a partir de ACN/agua, respectivamente. Rendimiento 42.3 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.05

(d, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.97 (t, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.23-4.45 (m, 3H), 7.01 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.05 (d, 1H).

Ejemplo 287.

5 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

Se adicionaron solución de bromuro de metilmagnesio 3M en Et₂O- (0.128 ml, 0.383 mmol) y THF seco (1 ml) en un matraz y se calentó a 30°C. La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-metil-1-(3-oxobutil)-1H-imidazol-4-carboxamida (35 mg, 0.077 mmol) del Ejemplo 286(b) disuelta en THF (5 ml) se adicionó muy lentamente. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se agitó por 5 h. Se adicionó otro lote de bromuro de metilmagnesio 3M en solución de EtO₂ (0.128 ml, 0.383 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante la noche. Al día siguiente la mezcla de reacción se vertió en 10 ml de cloruro de amonio saturado, se evaporó el THF y la fase acuosa remanente se extrajo con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo se combinaron, se secaron y evaporaron. El producto se purificó por cromatografía instantánea. Rendimiento 19.32 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.06 (d, 3H), 1.12 (s, 6H), 1.69-1.77 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 3.92-3.98 (m, 2H), 4.25-4.46 (m, 4H), 7.01 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.03 (d, 1H).

Ejemplo 288.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

a) ácido imidazo[1,2-a]piridina-2- carboxílico

En un matraz que contiene una mezcla de etil imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato (1 g, 5.26 mmol), THF (5 ml) y agua (5 ml), se adicionó hidróxido de litio (0.378 g, 15.77 mmol) y se agitó durante la noche a RT. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 2 con HCl 2 M y THF se evaporó. La fase acuosa remanente se extrajo con acetato de etilo y las fases combinadas de acetato de etilo se secaron. El producto se había precipitado en la fase acuosa. El agua se evaporó, y el sólido remanente se recrystalizó a partir de metanol. El producto se utilizó como una sal en la siguiente etapa. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 7.23-7.26 (m, 1 H), 7.63-7.70 (m, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.73-8.77 (m, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (0.853 g, 5.26 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (1.0 g, 3.59 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea y la recrystalización a partir de acetonitrilo/agua, respectivamente. Rendimiento 39.0 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.13 (d, 3H), 4.35 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.47-4.57 (m, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.55-8.58 (m, 1H), 8.61 (d, 1H).

Ejemplo 289.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-3- carboxamida

35 a) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-3-carboxamida

El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-3- carboxílico (0.096 g, 0.560 mmol) del Ejemplo 77(a) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluoro-benzonitrilo (0.12 g, 0.431 mmol) del Ejemplo 116(f). El producto se purificó mediante la recrystalización a partir de etanol. Rendimiento 36.0 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.16 (d, 3H), 1.47 (s, 6H), 4.32 (d, 2H), 4.39-4.51 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.74 (d, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-3-carboxamida

Una mezcla de (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-3-carboxamida (50 mg, 0.116 mmol), 5 ml de metanol seco y carbonato de cesio (75 mg, 0.232 mmol) se hizo reaccionar con la agitación, durante 6 días manteniendo la temperatura a 60 °C durante el día y a RT durante la noche. La mezcla se evaporó disuelta en DCM, se extrajo con agua y se secó. El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 60.3 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.15 (d, 3H), 1.46 (s, 6H), 4.01 (s,

3H), 4.32 (d, 2H), 4.40-4.51 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.75 (d, 1H).

Ejemplo 290.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-(piridin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida

- 5 El 1,3-propanodiol éster del ácido 3-piridinaborónico (43.7 mg, 0.268 mmol), (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida (50 mg, 0.134 mmol), acetato de cobre (II) anhidro (36.5 mg, 0.201 mmol), piridina (0.022 ml, 0.268 mmol) y DCM (1 ml) se adicionaron en un matraz y se agitó a RT, durante 47 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó, se filtró y evaporó. El producto se purificó por cromatografía de columna. Rendimiento 16.57 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.24 (d, 3H), 4.28 (dd, 1H), 4.47 (dd, 1H), 4.57-4.67 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.91-7.94 (m, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.79 (d, 1H).

Ejemplo 291.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida

- 15 El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de 1H-benzo[d]imidazol-2-ácido carboxílico (100 mg, 0.617 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (161 mg, 0.617 mmol) utilizando N,N-dimetil formamida como el solvente. El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea y se recrystalizó a partir de cloroformo, respectivamente. Rendimiento 20.03 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.33 (d, 3H), 4.32 (dd, 1H), 4.47 (dd, 1H), 4.64-4.75 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.81-7.87 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.87 (s, 1H).

Ejemplo 292.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3,3'-bipiridina-6-carboxamida

- 25 El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 5-(piridin-3-il) picolínico (130 mg, 0.549 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (150 mg, 0.577 mmol) utilizando N,N-dimetil formamida como solvente. El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 45.2 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.18 (d, 3H), 4.38 (dd, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.49-4.59 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.59 (q, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.06-8.12 (m, 2H), 8.21-8.26 (m, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.69 (dd, 1H), 9.01-9.07 (m, 2H), 9.14 (d, 1H).

Ejemplo 293.

1-(5-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoi)-1H-pirazol-3-il)etil acetato

- 30 Un matraz que contiene N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida (400 mg, 1.003 mmol) y DMAP (12.25 mg, 0.100 mmol) se colocó con atmósfera de nitrógeno. Se adicionó piridina (10 ml), la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se adicionó anhídrido acético (0.099 ml, 108 mg) gota a gota. La mezcla se dejó calentar a RT y se agitó durante la noche. Al día siguiente la mezcla se evaporó y se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 58.9 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.15 (d, 3H), 1.51 (d, 3H), 2.02 (s, 3H), 4.25-4.37 (m, 2H), 4.39-4.49 (m, 1H), 5.88 (q, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.91-7.96 (m, 2H), 8.04-8.07 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 13.24 (s, 1H).

Ejemplo 294.

1-(1-acetil-3-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoi)-1H-pirazol-5-il)etil acetato

- 40 El compuesto base se aisló como un producto secundario a partir de la reacción descrita en el Ejemplo 293. Rendimiento 1.920 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.17 (d, 3H), 1.47 (dd, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 4.29-4.41 (m, 2H), 4.42-4.53 (m, 1H), 6.28 (q, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.83-7.85 (m, 1H), 7.9-7.94 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.40 (d, 1H).

Ejemplo 295.

(S)-2-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida

5 El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 2-acetiltiazol-4- carboxílico (1.444 g, 8.44 mmol) y (S)-4-(1-(2-amino-propil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (2.0 g, 7.67 mmol). El producto se purificó mediante la recrystalización a partir de etanol. Rendimiento 93 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.20 (d, 3H), 2.70 (s, 3H), 4.37 (dd, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.48-4.56 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.61 (s, 1H).

Ejemplo 296.

1-(4-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoil)tiazol-2-il)etil acetato

a) N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-hidroxi-etil)tiazol-4-carboxamida

10 En un matraz que contiene (S)-2-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida (1 g, 2.416 mmol) disuelto en etanol (10 ml), borohidruro de sodio (0.137 g, 3.62 mmol) se adicionó en partes pequeñas con atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla se agitó durante la noche a RT. La mañana siguiente se adicionó gota a gota agua (1 ml) y el pH de la mezcla se ajustó por debajo de 7 con HCl 1 M y la mezcla se evaporó. Se adicionaron 30 ml de acetato de etilo y se agitó por 30 min, se filtró y el filtrado se evaporó y se secó con vacío a 40 °C. El producto se purificó mediante la recrystalización dos veces a partir de éter etílico/etanol para producir 41.6 % del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.10-1.16 (m, 3H), 1.44-1.48 (m, 3H), 4.29-4.52 (m, 3H), 4.94-4.02 (m, 3H), 6.22-6.26 (m, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H), 7.93-8.00 (m, 2H), 8.07-8.10 (m, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.33-4.39 (m, 1H).

b) 1-(4-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoil)tiazol-2-il)etil acetato

20 Se adicionaron en un matraz N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-hidroxi-etil)tiazol-4-carboxamida (250 mg, 0.601 mmol), 4-dimetilamino-piridina (7.34 mg, 0.060 mmol) y piridina (3 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. se adicionó gota a gota anhídrido acético (0.063 ml, 0.661 mmol) y la mezcla se dejó calentar a RT con agitación. La reacción se dejó reaccionar durante la noche. La mañana siguiente se adicionó más anhídrido acético (10ml, 0.106 mmol) y la reacción se agito, durante otra hora a RT. La mezcla se evaporó y se secó durante la noche con vacío a 40 °C. El producto se purificó mediante recrystalización dos veces a partir de etanol/heptanos para producir 24.09 % del producto final. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.14 (d, 3H), 1.62 (dd, 3H), 2.11 (s, 3H), 4.29-4.53 (m, 3H), 6.02-6.10 (m, 1H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.92-8.00 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.38-4.49 (m, 1H).

Ejemplo 297.

N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-hidroxi-etil)tiazol-4-carboxamida

30 El siguiente método permite la preparación de formas de diastereómeros puros 1-hidroxi propionamidas ópticamente puras. El procedimiento a partir de material inicial racémico se describe en este documento.

a) 2-(tert-butildifenilsililoxi)propanamida

35 La 2-hidroxi-propanamida (227 mg, 2.55 mmol), DMF (2 ml), tert-butilclorodifenil-silano (1.0 ml, 1057 mg), imidazol (266 mg, 3.91 mmol) y 4-dimetilamino-piridina (93 mg, 0.764 mmol) disuelta en DMF (2 ml) se agitaron con atmósfera de nitrógeno durante el fin de semana. Después del fin de semana la temperatura se elevó a 90 °C y se dejó reaccionar por otras 4 h. La mezcla luego se evaporó y se extrajo con DCM/agua y las fases orgánicas combinadas se evaporaron. El producto se purificó por cromatografía de columna. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.04 (d, 9H), 1.12 (d, 3H), 4.00 (q, 1H), 7.04 (bs, 1H), 7.24 (bs, 1H), 7.40-7.51 (m, 6H), 7.58-7.66 (m, 4H).

b) 2-(tert-butildifenilsililoxi)propanotioamida

40 Un matraz que contiene 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-dithia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro (387 mg, 0.957 mmol) se colocó con atmósfera de nitrógeno. 2-(tert-butildifenilsililoxi)propanamida (622 mg, 1.899 mmol) disuelta en THF seco (10 ml) se adicionó, temperatura se elevó a 60 °C y la mezcla se dejó reaccionar por 3 h. El solvente se evaporó y el producto se extrajo a partir de DCM/agua. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación adicional. LC-MS: [M+1] = 344.56.

45 c) Ácido 2-(1-(tert-butildifenilsililoxi)etil) tiazol-4- carboxílico

Un matraz que contiene ácido 3-bromopirúvico (317 mg, 1.901 mmol) se colocó con atmósfera de nitrógeno. Se disolvió la 2-(tertbutildifenilsililoxi) propanotioamida (653 mg, 1.901 mmol) en THF seco (8 ml) y se adicionaron a través de un septo. Después la mezcla se sometió a reflujo, durante dos horas y luego se dejó enfriar a RT. El

solvente se evaporó y se extrajo con DCM/agua y las fases orgánicas combinadas se evaporaron. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.07 (s, 9H), 1.35 (d, 3H), 5.14 (q, 1H), 7.39-7.54 (m; 2H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.26-7.69 (m, 2H), 8.38 (s, 1H).

d) 2-(1-(tert-butildifenilsililo)etil)-N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida

- 5 El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 2-(1-(tert-butildifenilsililo)etil) tiazol-4- carboxílico (326 mg, 0.792 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (105 mg, 0.403 mmol). Después de la extracción, basándose en los datos de LC-MS, el producto se estimó que era lo suficientemente puro para la siguiente etapa. LC-MS: [M+1] = 655.30.

e) N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-hidroxietil)tiazol-4-carboxamida

- 10 La 2-(1-(tert-butildifenilsililo)etil)-N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol- 4-carboxamida (264 mg, 0.403 mmol) disuelta en THF (20 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio, solución 1.0 M en THF (0.41 ml, 0.410 mmol), se adicionaron en un matraz y se agitó a RT durante la noche. Después de reaccionar por una hora, se adicionó más de fluoruro de tetrabutilamonio, solución 1.0 M en THF (0.41 ml, 0.410 mmol). El producto crudo se secó por la evaporación y se extrajo con DCM/agua. La fase orgánica se aisló con separador de fase y se evaporaron. El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea y la recristalización a partir de acetato de etilo/heptano, respectivamente. ¹H-RMN(400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.10-1.15 (m, 3H), 1.46 (t, 3H), 4.29-4.52 (m, 3H), 4.93-5.01 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 7.92-8.00 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.33-8.39 (m, 1H).

Ejemplo 298.

- 20 (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) 5-(3,4-diclorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

- 25 El ácido 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico pinacol éster (6.16 g, 22.13 mmol) y 4-Bromo-1,2- dicloro-benceno (2.84 ml, 22.13 mmol) se disolvieron en DMF (20 ml) con atmósfera de nitrógeno. Se adicionó bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio (II) (0.777 g, 1.107 mmol) junto con carbonato de sodio (22.13 ml, 44.3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C, durante 3 h. Se evaporó la DMF, se adicionó agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se secaron con vacío a 40 °C. El producto se purificó mediante la recristalización a partir de éter etílico y éter etílico/heptano, respectivamente. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.50-1.69 (m, 3H), 1.77-1.84 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.31-2.44 (m, 1H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.96-4.02 (m, 1H), 5.23 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H).

- 30 b) 5-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol

- 35 El 5-(3,4-diclorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (2.840 g, 9.56 mmol) y HCl al 10% en EtOH (1.9 mmol/ml) (10 ml) se adicionaron en un matraz y se agitó durante el fin de semana a RT. La mezcla luego se evaporó. Se adicionó agua (45 ml) y la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. El agente secado se filtró completamente y la mezcla resultante se evaporó y se secó con vacío a 40 °C. El producto se utilizó como tal, sin purificaciones adicionales. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 6.83-6.86 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.72-7.86 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 13.06 (s, 1H).

c) (S)-1-(3-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-amina

- 40 En un matraz que contiene 5-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol (1.5 g, 7.04 mmol), (S)-tert-butyl 1-hidroxipropan-2-ilcarbamato (1.357 g, 7.74 mmol) y trifenilfosfina (2.77 g, 10.56 mmol), THF seco (30 ml) se adicionó con atmósfera de nitrógeno. Después de pocos minutos de la agitación, se adicionó gota a gota DIAD (2.77 ml, 14.08 mmol) a través de un septo mientras que se utiliza un baño de hielo para evitar que la temperatura aumente. La mezcla resultante se agitó a RT durante la noche. La mezcla se evaporó. La protección Boc se suprimió mediante la adición de etanol (7 ml), HCl al 10%/EtOH (50 ml), HCl concentrado (5 ml) y agitando la mezcla durante el fin de semana. La mezcla se evaporó, se extrajo con DCM/agua. El pH de la fase acuosa se ajustó a ~12 utilizando NaOH 2M y la extracción de la fase de nuevo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtró y evaporó. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.00 (d, 3H), 4.70-4.87 (m, 3H), 6.84 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.76-7.84 (m, 2H), 8.02 (d, 1H).

d) (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (71.9 mg, 0.466 mmol) y (S)-1-(3-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-amina (126 mg, 0.466 mmol). El producto se purificó mediante la recristalización a partir de acetonitrilo. Rendimiento 12.61 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d6): δ 1.05-1.25 (m, 3H), 4.18-4.53 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.57-7.85 (m, 3H), 7.89-7.98 (m, 1H), 8.39-8.54 (m, 1H), 14.05&14.12 (2 amplitud s, 1H).

Ejemplo 299.

(S,E/Z)-N-(1-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1-(hidroxiimino)etil)-1H-pirazol-5 carboxamida

En un matraz que contiene la (S)-3-acetil-N-(1-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (50.0 mg, 0.126 mmol) del Ejemplo 78 disuelto en etanol (3 ml) y THF(1 ml), se adicionaron hidroxilamina HCl (10.47 mg, 0.151 mmol) y acetato de sodio anhidro (12.36 mg, 0.151 mmol). La siguiente mezcla se agitó a RT, durante 5 h después de lo cual se adicionaron 5 gotas de dimetilamina. Se continuó la agitación, durante la noche. Al día siguiente la mezcla se evaporó y se extrajo con acetato de etilo/agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtró y evaporó. El producto crudo se secó con vacío a 40 °C durante el fin de semana. El producto fue lo suficientemente puro sin etapas de purificación adicional. El producto se obtuvo como una mezcla de isómeros E/Z de oxima. Rendimiento 82 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d6): δ 1.13-1.19 (m, 3H), 2.11 (s, 2H, E/Z), 2.16 (s, 1H, E/Z), 4.26-4.37 (m, 2H), 4.40-4.51 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 8.26 (bs, 1H), 11.07 (bs, ~0.5H), 11.27 (bs, ~0.5H), 13.48 (bs, 1H).

Ejemplo 300.

N-((S)-1-(4-cloro-3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida

En una solución al 0 °C que contiene tetrahidroborato de sodio (0.022 g, 0.580 mmol) disuelto en etanol (1 ml), (S)-3-acetil-N-(1-(4-cloro-3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (0.125 g, 0.290 mmol) del Ejemplo 224 disuelto en 2 ml de etanol se adicionó lentamente. La mezcla se agitó a 0 °C, durante unos pocos minutos después de lo cual la mezcla se dejó calentar a RT y la agitación se continuó por 4.5 h. Unas pocas gotas de agua se adicionaron lentamente. El pH se ajustó por debajo de 4 con HCl 2 M. El solvente se evaporó y el residuo se extrajo con DCM/agua. La fase orgánica se aisló con separador de fase y se evaporó. El producto se purificó mediante la recristalización a partir de etanol. Rendimiento 51.0 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d6): δ 1.14 (d, 3H), 1.38 (d, 3H), 4.23-4.37 (m, 2H), 4.40-4.50 (m, 1H), 4.75-4.83 (m, 1H), 5.40 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.05-8.14 (m, 3H), 13.03 (s, 1H).

Ejemplo 301.

(R, E/Z)-N-(2-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-3-(1-(hidroxiimino)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) (R)-3-acetil-N-(2-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-propil)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.229 g, 1.486 mmol) y (R)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobenzonitrilo (0.380 g, 1.449 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 64.4 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.62 (d, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 1H), 4.60-4.69 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 7.31 (bs, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.60 (bs, 1H), 10.97 (bs, 1H).

b) (R, E/Z)-N-(2-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-3-(1-(hidroxiimino)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida

En una solución que contiene (R)-3-acetil-N-(2-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-1H-pirazol-5-carboxamida (50.2 mg, 0.126 mmol) disuelto en etanol (3 ml), hidroxilamina clorhidrato (10.51 mg, 0.151 mmol) y se adicionó acetato de sodio anhidro (12.40 mg, 0.151 mmol). Después de agitar la resultante a RT, durante 5 h, se adicionaron 5 gotas de dimetilamina y la agitación se continuó, durante la noche. La mezcla se evaporó, se extrajo con acetato de etilo/agua, las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtró y evaporó. El producto final se purificó por medio de cromatografía instantánea. El producto se obtuvo como una mezcla de isómeros E/Z de oxima. Rendimiento 81 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d6): δ 1.48 (d, 3H), 2.10 (s, 2.25H, E/Z), 2.14 (s, 0.75H, E/Z), 3.56-3.72 (m, 2H), 4.62-4.76 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.19 (bs, ~0.5H), 8.55 (bs, ~0.5H), 10.98 (bs, ~0.5H), 11.31 (bs, ~0.5H), 13.48 (s, 1H).

Ejemplo 302.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 5-(2-furil)-2H-pirazol-3-carboxílico (3.42 g, 19.18 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (5 g, 19.18 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea y la recristalización a partir de acetonitrilo, respectivamente. Rendimiento 16.97%. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.26 (d, 3H), 4.30 (dd, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.53-4.63 (m, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.73-7.84 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 13.70 (amplitud s, 1H).

Ejemplo 303.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

a) 4-(4-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2-clorobenzo-nitrilo

El 2-cloro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il) benzonitrilo (10 g, 34.8 mmol) y acetonitrilo (120 ml) se adicionaron en un matraz y la temperatura se ajustó a 0 °C con un baño de hielo. Se adicionó N-bromosuccinimida (6.80 g, 38.2 mmol) en pequeños lotes manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 3 h. Se adicionó NaHSO₃ al 10 % (100 ml) y la mezcla se agitó, durante 15 min. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y evaporaron. El producto se purificó mediante la recristalización a partir de etanol. Rendimiento 82 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.51-1.59 (m, 2H), 1.62-1.76 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.06-2.18 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 1H), 3.91-3.98 (m, 1H), 5.49 (dd, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.38 (s, 1H).

b) 5-(3-cloro-4-cianofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

Se cargaron 4-(4-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2-clorobenzo-nitrilo (3 g, 8.18 mmol), cianuro de cobre (I) (0.733 g, 8.18 mmol) y N,N-dimetil formamida (15 ml) en un tubo de reacción de microondas. La mezcla se calentó a 190 °C, durante 5 h. La reacción se apagó vertiendo la mezcla en 200 ml de solución de amoníaco al 12 % y se agitó por 30 min. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó con vacío a 40 °C. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación adicional. LC-MS: [M+1] = 313.75.

c) 5-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

A una solución que contiene 5-(3-cloro-4-cianofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (2.686 g, 8.59 mmol) disuelto en etanol (25 ml), se le adicionó solución de HCl al 10 % en etanol (50 ml) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. El producto crudo se extrajo con DCM/agua. El pH de la fase acuosa se ajustó a 12, mediante la adición de NaOH 2M. La fase acuosa de nuevo se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtró y evaporó. El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 8.00-8.05 (m, 1H), 8.13-8.19 (m, 2H), 8.75 (s, 1H), 14.24 (s, 1H).

d) (S)-1-(2-aminopropil)-3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

El 5-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (0.9 g, 3.94 mmol) disuelto en THF seco (15 ml), (S)-tertbutil 1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato (0.690 g, 3.94 mmol) y trifetil fosfina (1.549 g, 5.90 mmol) disueltos en THF seco (15 ml) se cargaron en un matraz y se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Se adicionó lentamente di-tert-butil azodicarboxilato (1.360 g, 5.90 mmol) y se agitó por 10 min mientras que mantiene la temperatura a 0 °C. La temperatura se dejó aumentar a RT y la mezcla se agitó durante la noche. Al día siguiente la mezcla se evaporó y el intermedio se desprotege mediante la adición de la solución HCl al 10%/EtOH (40 ml) y la agitación durante la noche a RT. La mezcla de nuevo se evaporó y el residuo se extrajo con DCM/agua. El pH de fase acuosa se ajustó a 12 mediante la adición de NaOH 2M y se extrajo de nuevo con DCM. La fase orgánica se aisló con separador de fase y se evaporó. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.14 (d, 3H), 4.27-4.39 (m, 3H), 6.50 (s, 2H), 8.02 (dd, 1H), 8.15-8.19 (m, 2H), 8.79 (s, 1H).

e) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-4-ciano-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (53.0 mg, 0.420 mmol) y (S)-1-(2-aminopropil)-3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (100 mg, 0.350 mmol). El producto se purificó mediante la recristalización a partir de éter etílico y éter etílico/etanol, respectivamente. Finalmente el producto también se corrió a través de cromatografía instantánea. Rendimiento 34.1 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.15 (d, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.36-4.51 (m, 3H), 7.56 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.04-8.10 (m, 2H), 8.15 (dd, 1H), 8.69 (s, 1H).

Ejemplo 304.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)oxazol-4-carboxamida

5 El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 2-(2-hidroxiopropan-2-il)oxazol-4-carboxílico (184 mg, 1.076 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (250 mg, 0.897 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 79 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.13 (d, 3H), 1.52 (s, 6H), 4.31 (dd, 1H), 4.41 (dd, 1H), 4.44-4.52 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.84-7.88 (m, 2H), 7.97-7.98 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.48 (s, 1H).

Ejemplo 305.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)oxazol-4-carboxamida

10 El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 2-(2-hidroxiopropan-2-il)oxazol-4-carboxílico (197 mg, 1.151 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (250 mg, 0.959 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 57.7 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO d₆): δ 1.12 (d, 3H), 1.53 (s, 6H), 4.31 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.43-4.52 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.94-8.00 (m, 2H), 8.08-8.10 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.48 (s, 1H).

Ejemplo 306.

15 1-(5-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il-carbamoil)-1H-pirazol-3-il)etil pivalato

20 En una solución que contiene N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-3-(1-hidroxietyl)-1H-pirazol-5-carboxamida (53 mg, 0.133 mmol) disuelto en piridina seca (2 ml), ácido 2,2-dimetilpropionico anhídrido (0.031 ml, 0.153 mmol) se adicionó gota a gota con atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a RT, durante 2 h después de lo cual se adicionó DMAP (2.5 mg, 0.020 mmol) y la mezcla de reacción se dejó reaccionar durante la noche. La mañana siguiente se adicionó más ácido 2,2-dimetilpropionico anhídrido (0.027 ml, 0.132 mmol) y de nuevo se dejó reaccionar la mezcla durante la noche con la agitación. La mezcla se evaporó, se extrajo con DCM/agua y las fases orgánicas combinadas se evaporaron. El producto se purificó por cromatografía de columna para obtener un rendimiento del 51 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.18 (d, 9H), 1.21 (d, 3H), 1.65 (d, 3H), 4.25-4.32 (m, 1H), 4.38-4.46 (m, 1H), 4.55-4.65 (m, 1H), 5.85-5.91 (m, 1H), 6.61 (t, 1H), 6.81-6.82 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H).

25

Ejemplo 307.

N-((S)-1-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-5-(1-hidroxietyl)-1H-pirazol-3-carboxamida

30 (S)-5-acetil-N-(1-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (se disolvieron 200 mg, 0.50 mmol) en etanol (10 ml) y se adicionó borohidruro de sodio (95 mg, 2.51 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo, durante 2 h, se enfrió y se adicionó cloruro de amonio saturado (20 ml). La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y evaporaron. El residuo se purificó dos veces con cromatografía instantánea de fase reversa para producir (6.7 mg, 3 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1.13 (d, 3H), 1.37 (d, 3H), 4.24-4.40 (m, 2H), 4.39-4.53 (m, 1H), 4.72-4.84 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.71-7.80 (m, 2H), 7.79-7.88 (d, 1H), 8 cromatografía instantánea de fase reversa. 15 (d, 1H).

35

Ejemplo 308.

(S)-N-(1-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida

40 El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo (120 mg, 0.408 mmol) y ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico (62 mg, 0.489 mmol). El producto se purificó con cromatografía instantánea. Rendimiento 88 mg (53 %). ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1.16 (d, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.32-4.34 (m, 2H), 4.40-4.50 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.71 (d, 1H).

Ejemplo 309.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-3-(metoximetil)-1H-pirazol-5-carboxamida

45 a) Etil 5-metoxi-2,4-dioxopentanoato

5 Bajo una atmósfera de nitrógeno el sodio (1.61 g, 70.0 mmol) se disolvió en pequeñas piezas en un matraz que contiene etanol seco (150 ml). Se adicionaron dietil oxalato (8.15 ml, 60 mmol) y metoxiacetona (5.52 ml, 60.0 mmol) con una jeringa. La mezcla resultante se agitó a RT, durante 1 h. El matraz se colocó en un baño de hielo y en este una mezcla de ácido sulfúrico y agua helada se adicionó gota a gota. El precipitado resultante se filtró y se lavó con DCM. El filtrado de etanol/DCM se evaporó. El residuo se disolvió en DCM, se extrajo con salmuera y la fase de DCM se secó con Na₂SO₄, se filtró y evaporó. El producto se purificó con cromatografía instantánea. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.28 (t, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.19-4.23 (m, 2H), 4.27 (q, 2H).

b) Etil 3-(metoximetil)-1H-pirazol-5-carboxilato

10 Se disolvió el etil 5-metoxi-2,4-dioxopentanoato (2.168 g, 11.52 mmol) en etanol (100 ml) y se adicionó diclorhidrato de hidrazina (4.84 g, 46.1 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo, durante 2 h. 200 ml de agua se adicionaron y el pH de la mezcla se neutralizó con NaHCO₃. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtró y evaporó. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin una purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.29 (t, 3H), 3.26 (s, 3H), 4.27 (q, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 13.62 (s, 1H).

15 c) Ácido 3-(Metoximetil)-1H-pirazol-5- carboxílico

20 El etil 3-(metoximetil)-1H-pirazol-5-carboxilato (2.44 g, 13.25 mmol) disuelto en metanol (40 ml) y carbonato de cesio (8.63 g, 26.5 mmol) disuelto en agua (40 ml) se cargaron en un matraz y se agitó durante la noche a RT con atmósfera de nitrógeno. Se adicionaron acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y el pH se ajustó a 3 con ácido cítrico al 10 %. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtró y evaporó. El producto se purificó con cromatografía instantánea. Rendimiento 36.5 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 3.25 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 13.16 (bs, 2H).

d) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-3-(metoximetil)-1H-pirazol-5-carboxamida

25 El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir del ácido 3-(metoximetil)-1H-pirazol-5-carboxílico (0.119 g, 0.759 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.165 g, 0.633 mmol). El producto se purificó con cromatografía instantánea. Rendimiento 5.07 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.22 (d, 3H), 3.42 (s, 3H), 4.27 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.54-4.62 (m, 3H), 6.62 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.17 (d, 1H).

Ejemplo 310.

(S)-3-acetil-N-(1-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-1 H-pirazol-5-carboxamida

30 El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo (110 mg, 0.374 mmol) y ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (58 mg, 0.374 mmol). El producto se purificó dos veces con cromatografía instantánea. Rendimiento 8 mg (4 %). ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1.17 (d, 3H), 2.48 (m, 3H), 4.29-4.38 (m, 2H), 4.41-4.50 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.15-7.19 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.44-8.50 (m, 2H), 14.13 (m, 1H).

35 **Ejemplo 311.**

(R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida

40 El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (240 mg, 0.921 mmol) y ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico (140 mg, 1.105 mmol). El producto se purificó con cromatografía instantánea. Rendimiento 46 mg (13 %). ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1.15 (d, 3H), 4.28-4.35 (m, 2H), 4.40-4.50 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.71 (d, 1H).

Ejemplo 312.

N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-5-(2-hidroxipropil)isoxazol-3-carboxamida

a) 2-(Pent-4-in-2-iloxi)tetrahidro-2H-piran

45 Se disolvieron (+/-)-4-Pent-2-ol (5.58 ml, 59.4 mmol) y 3,4-dihidro-2H-piran (8.08 ml, 89 mmol) en DCM (100 ml). Se adicionó sal piridina del ácido 4-tolueno sulfónico (1.494 g, 5.94 mmol) y la mezcla resultante se agitó, durante 4 h a RT con tubo de CaCl₂. La mezcla se concentró. Se adicionaron 50 ml de éter etílico, se extrajo con salmuera y

se secó con MgSO₄, se filtró y evaporó. El producto se utilizó en las posteriores etapas sin purificaciones adicionales. LC-MS: [M+1] = 169.23.

b) Etil 5-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propil)isoxazol-3-carboxilato

5 El etil cloroacetoacetato (1 g, 6.60 mmol) y 2-(pent-4-in-2-ilo)tetra-hidro-2H-piran (3.33 g, 19.80 mmol) se disolvió en éter etílico (20 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente. Se adicionó gota a gota trietilamina (0.920 ml, 6.60 mmol) diluida con éter etílico. La mezcla de reacción se extrajo con agua y la fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y evaporó. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales. LC-MS: [M+1] = 284.32.

c) Ácido 5-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propil)isoxazol-3- carboxílico

10 El etil 5-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)propil)isoxazol-3-carboxilato (1.87 g, 6.60 mmol) se disolvió en THF (20 ml). Se adicionó hidróxido de litio monohidrato 1 M (6.60 ml) y la mezcla resultante se agitó, durante la noche a RT. Al día siguiente se adicionó más hidróxido de litio monohidrato 1 M (3.3 ml + 13.20 ml) y la mezcla de nuevo se agitó durante la noche. Se evaporó el THF, se adicionó agua y se ajustó el pH a 4 con solución de ácido cítrico. The mezcla se extrajo cuatro veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron y evaporaron. LC-MS: [M+1] = 256.27.

15 d) N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-5-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propil)isoxazol-3-carboxamida

El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 5-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)propil)isoxazol-3- carboxílico (0.392 g, 1.534 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.2 g, 0.767 mmol). El producto se purificó por cromatografía instantánea de fase reversa. LC-MS: [M+1] = 498.97.

20 e) N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-5-(2-hidroxipropil)isoxazol-3-carboxamida

25 Se mezclaron juntos N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-5-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)propil) isoxazol-3-carboxamida (0.1 g, 0.201 mmol), etanol (2 ml) y cloruro de hidrógeno, 10% en EtOH (0.5 ml, 1.350 mmol) y se agitó durante el fin de semana a RT. La mezcla se evaporó, se adicionó más etanol y se evaporó otra vez. El producto fue lo suficientemente puro sin purificaciones adicionales. Rendimiento 51.7 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.09 (dd, 3H), 1.15 (d, 3H), 2.82-2.86 (m, 2H), 3.91-3.98 (m, 1H), 4.29-4.34 (m, 2H), 4.41-4.50 (m, 1H), 6.48-6.50 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.08-8.10 (m, 1H), 8.73 (d, 1H).

Ejemplo 313.

(S)-5-((1H-imidazol-1-il)metil)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)isoxazol-3-carboxamida

30 La (S)-5-(bromometil)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)isoxazol-3-carboxamida (0.328 g, 0.731 mmol) del Ejemplo 197(a) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se adicionó imidazol (0.31 g, 4.55 mmol) disuelto en acetonitrilo (3 ml). La mezcla se agitó a RT durante la noche. La mezcla se evaporó, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con agua. La fase orgánica se secó, se filtró y evaporó. El producto se purificó mediante la recristalización a partir de acetato de etilo. Rendimiento 13.81 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.15 (d, 3H), 4.28-4.32 (m, 2H), 4.40-4.48 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.93-6.94 (m, 1H), 7.22-7.23 (m, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.80 (d, 1H).

Ejemplo 314.

(S)-3-acetil-4-cloro-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) Metil 3-acetil-4-cloro-1H-pirazol-5-carboxilato

40 En un matraz que contiene metilo 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxilato (4.0 g, 0.0238 mol) en ácido acético (60 ml), se adicionó gota a gota hipoclorito de sodio al 5% (284 ml, 0.190 mol) a 10-12 °C. La mezcla se agitó a RT durante tres noches adicionando más hipoclorito de sodio al 5% (177 ml, 0.119 mol in total) durante el segundo y tercer día. Se adicionó agua a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto crudo fue recristalizado dos veces a partir de n-hexano. Rendimiento 23 %. LC-MS: [M+1] = 203.5.

45 b) ácido 3-acetil-4-cloro-1H-pirazol-5- carboxílico

A una mezcla que contiene metilo 3-acetil-4-cloro-1H-pirazol-5-carboxilato (1.3 g, 0.0064 mol) en THF (30 ml), hidróxido de litio (1.35 g, 0.032 mol) en agua (15 ml) se le adicionó gota a gota a 5-10 °C. La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 18 h. Se adicionó agua fría (15 ml) y el pH se ajustó a ~4 con bisulfato de potasio 1N. El producto se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó mediante la recristalización a partir de éter etílico/n-hexano. Rendimiento 56 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 2.57 (s, 3H), 13.91 (bs, 1H), 14.69 (s, 1H).

c) (S)-3-acetil-4-cloro-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 3-acetil-4-cloro-1H-pirazol-5-carboxílico (0.527 g, 2.79 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.56 g, 2.148 mmol). El producto se purificó por cromatografía instantánea de fase reversa. Rendimiento 30.8 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.16 (d, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.31 (dd, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.42-4.51 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.27 (bs, 1H), 14.45 (s, 1H).

Ejemplo 315.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-5-(2-oxopropil)isoxazol-3-carboxamida

a) Etil 5-(2-hidroxiopropil)isoxazol-3-carboxilato

El etil clorooximidoacetato (4 g, 26.4 mmol) y 4-pentin-2-ol (10.00 ml, 107 mmol) disueltos en éter etílico (30 ml). Una solución de trietilamina (3.68 ml, 26.4 mmol) en dietileter (20 ml) se adicionó gota a gota a la mezcla de reacción. Después 1 h de agitación a RT la mezcla de reacción se lavó con salmuera y agua, se secó con MgSO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó con cromatografía instantánea utilizando un gradiente de metanol en cloruro de metileno proporcionando 2.51 g (48 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ, 1.11 (d, 3H), 1.31 (t, 3H), 2.82-2.94 (m, 2H), 3.93-4.03 (m, 1H) 4.35 (q, 2H), 4.89 (d, 1H), 6.67 (s, 1H).

b) Etil 5-(2-oxopropil)isoxazol-3-carboxilato

El etil 5-(2-hidroxiopropil)isoxazol-3-carboxilato (1.5 g, 7.53 mmol) se disolvió en acetona (40 ml) y se enfrió a 0 °C. El reactivo de Jones (5.90 ml, 7.91 mmol) se adicionó gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C, durante 30 min. A continuación la mezcla de reacción se dejó calentar a RT y se agitó 18 h. La mezcla de metanol (30 ml) y agua (30 ml) se adicionó y luego los volátiles se evaporaron. El residuo se extrajo con DCM, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad para producir 1.38 g (93 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ, 1.32 (t, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.29-4.44 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 6.67 (s, 1H).

c) Ácido 5-(2-oxopropil)isoxazol-3-carboxílico

El etil 5-(2-oxopropil)isoxazol-3-carboxilato (0.65 g, 3.30 mmol) se disolvió en etanol (10 ml). Una solución de carbonato de cesio (1.611 g, 4.94 mmol) en agua (5 ml) se adicionó a la mezcla de reacción y se agitó, durante 7 h a RT. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se ajustó el pH a 2 con ácido cítrico. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad, proporcionando 0.203 g (36%) del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ, 2.21 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 6.67 (s, 1H).

d) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-5-(2-oxopropil)isoxazol-3-carboxamida

El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (200 mg, 0.767 mmol) y ácido 5-(2-oxopropil)isoxazol-3-carboxílico (169 mg, 0.997 mmol). El producto se purificó con cromatografía instantánea utilizando un gradiente de metanol en DCM proporcionando 101 mg (32 %) del compuesto base. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.23 (d, 3H), 1.54 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 4.20-4.49 (m, 2H), 4.53-4.64 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.65-6.69 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.79-7.90 (m, 2H), 8.04 (d, 1H).

Ejemplo 316.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxamida

El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (200 mg, 0.767 mmol) y ácido 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxílico (166 mg, 0.997 mmol). El producto se trituró con etanol. Rendimiento 111 mg (35 %). ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1.09 (d, 3H), 1.58-1.72 (m, 4H), 2.54-2.61 (m, 4H), 4.24-4.46 (m, 3H), 6.94 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.99 (s, 2H), 8.05-8.08 (m, 2H), 12.68 (s, 1H).

Ejemplo 317.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)

propan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina-2-

carboxamida

5 El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (200 mg, 0.767 mmol) y ácido 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina-2- carboxílico (166 mg, 0.997 mmol). El producto se trituro con acetonitrilo. Rendimiento 95 mg (46 %). ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 1.09 (d, 3H), 4.09 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.26-4.39 (m, 2H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 6.38 (s, 1 H), 6.95 (d, 1H), 7.82 (d, 1 H), 7.97-7.99 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.26 (d, 1 H).

Ejemplo 318.

10 4-Cloro-N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida

15 En una mezcla que contiene borohidruro de sodio (0.044 g, 1.159 mmol) en etanol (10 ml), se adicionó lentamente (S)-3-acetil-4-cloro-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (0.5 g, 1.159 mmol) del Ejemplo 314 y la temperatura se elevó a 50 °C, durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a RT, durante 19 h. Se adicionó cloruro de amonio saturado (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron. El producto se purificó con cromatografía instantánea. Rendimiento 45.6 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.24 (d, 3H), 1.58 (dd, 3H), 2.88 (bs, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 4.41-4.49 (m, 1H), 4.56-4.68 (m, 1H), 5.04-5.12 (m, 1H), 6.62 (d, 1 H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.70-7.75 (m, 1H), 8.01-8.07 (m, 1H), 11.27 (bs, 1 H).

Ejemplo 319.

20 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

25 El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)- 1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (90 mg, 0.345 mmol) y ácido 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3- carboxílico (75 mg, 0.449 mmol). El producto se purificó con cromatografía instantánea. Rendimiento 111 mg (78 %). ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.24 (d, 3H), 1.69-1.83 (m, 4H), 2.77-2.83 (m, 4H), 4.25-4.43 (m, 2H), 4.52-4.61 (m, 1 H), 6.63 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.94 (d, 1H).

Ejemplo 320.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirano[3,4-d]isoxazol-3-carboxamida

30 El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 6,7-dihidro-4H-pirano[3,4-d]isoxazol-3- carboxílico (0.101 g, 0.598 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.12g, 0.460 mmol). El producto se purificó por cromatografía instantánea de fase reversa. Rendimiento 9.50 %. ¹H-RMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.25 (d, 3H), 2.93 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.26 (dd, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.50-4.62 (m, 1H), 4.86-4.90 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H).

Ejemplo 321.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-1-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida

35 El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (220 mg, 0.844 mmol) y ácido 1-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4- carboxílico (223 mg, 1.097 mmol). El producto se trituro con acetonitrilo. Rendimiento 153 mg (40 %). ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.26 (d, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.59 (s, 1H), 4.28-4.45 (m, 2H), 4.55-4.64 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.21 (d, 1H).

Ejemplo 322.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxamida

45 El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)- 1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (200 mg, 0.767 mmol) y ácido imidazo[1,2-a]pirimidina-2- carboxílico (163 mg, 0.997 mmol). El producto se trituro con acetonitrilo. Rendimiento 168 mg (54 %). ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 1.18 (d, 3H), 4.32-4.45 (m, 2H), 4.49-4.56 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.84 (d, 1 H), 7.95 (d, 1H), 8.03-8.06 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.67-8.69 (m, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.97-8.99 (m, 1H).

Ejemplo 323.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-3-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

5 El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (200 mg, 0.767 mmol) y ácido 3-fluoroimidazo[1,2-a] piridina-2- carboxílico (180mg, 0.997 mmol). El producto se trituró con acetonitrilo. Rendimiento 217 mg (67 %). ¹H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 1.15 (d, 3H), 4.31-4.44 (m, 2H), 4.47-4.55 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.08 (t, 1H), 8.31 (1H, d), 8.55 (d, 1H).

Ejemplo 324.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxamida

10 El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico (0.076 g, 0.466 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0.1 g, 0.359 mmol). El producto se purificó mediante la recristalización a partir de acetonitrilo. Rendimiento 46.0 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.32 (d, 3H), 4.33 (dd, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.57-4.67 (m, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.47 (dd, 1H), 8.66 (dd, 1H).

Ejemplo 325.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-3-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

20 El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0.1 g, 0.359 mmol) y ácido 3-fluoroimidazo[1,2-a] piridina-2- carboxílico (0.084 g, 0.466 mmol). El producto se purificó mediante la recristalización a partir de acetonitrilo. Rendimiento 37.9 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.25 (d, 3H), 4.30 (dd, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.59-3.69 (m, 1 H), 6.62 (d, 1H), 6.91-6.96 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.76-7.80 (m, 2H), 7.94-7.97 (m, 1H), 8.08 (d, 1H).

Ejemplo 326.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxamida

25 El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 4,5,6,7-tetrahidro-2Hindazol-3- carboxílico (0.078 g, 0.466 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0.1 g, 0.359 mmol). El producto se purificó por cromatografía instantánea. Rendimiento 65.9 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d6): δ 1.11 (d, 3H), 1.55-1.71 (m, 4H), 2.53-2.60 (m, 4H), 4.27 (dd, 1H), 4.35 (dd, 1H), 4.38-3.46 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.83-7.87 (m, 2H), 7.90-7.97 (m, 2H), 12.66 (s, 1H).

Ejemplo 327.

30 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina-2-carboxamida

35 El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina-2- carboxílico (0.078 g, 0.466 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0.1 g, 0.359 mmol). El producto se purificó mediante la recristalización a partir de acetonitrilo y por cromatografía instantánea, respectivamente. Rendimiento 53.3 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.19 (d, 3H), 2.26-2.34 (m, 2H), 4.18-4.34 (m, 5H), 4.41 (dd, 1H), 4.52-4.62 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.70-7.75 (m, 2H).

Ejemplo 328.

40 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-2,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-carboxamida

45 El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de 2,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-ácido carboxílico (0.078 g, 0.466 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0.1 g, 0.359 mmol). El producto se purificó mediante la recristalización a partir de acetonitrilo. Rendimiento 32.5 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.22 (d, 3H), 2.79 (t, 2H), 3.89-3.94 (m, 2H), 4.27 (dd, 1H), 4.39 (dd, 1H), 4.48-4.58 (m, 1H), 4.84-4.94 (m, 2H), 6.61 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.80-7.82 (m, 1H).

Ejemplo 329.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-4-hidroxipicolinamida

El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 5-hidroxi- 2-piridina carboxílico (0.139 g, 0.997 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.2 g, 0.767 mmol). El producto se purificó mediante la recrystalización a partir de etanol/agua. Rendimiento 22.19 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.10 (d, 3H), 4.29-4.49 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.98-8.00 (m, 2H), 8.11-8.13 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.82 (d, 1H).

Ejemplo 330.

10 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-1-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida

El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 1-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4- carboxílico (0.190 g, 0.933 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0.2 g, 0.718 mmol). El producto se purificó mediante la recrystalización a partir de acetonitrilo. Rendimiento 55.3 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.13 (d, 3H), 2.53 (s, 3H), 4.31-4.52 (m, 3H), 7.01 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.87-7.96 (m, 3H), 8.02-8.04 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.58 (d, 1H).

Ejemplo 331.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida

20 a) (S)-tert-butil 2-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-ilcarbamoil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8H)-carboxilato

El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 7-(tert-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina-2- carboxílico (0.044 g, 0.165 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H pirazol-3-il)-2-cloro-benzonitrilo (0.033 g, 0.127 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. LC-MS: [M+1] = 510.988.

25 b) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida, HCl

30 (S)-tert-butil 2-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-ilcarbamoil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8H)-carboxilato (0.029 g, 0.057 mmol) se disolvió en etanol (2 ml) y se adicionó cloruro de hidrógeno (gas en EtOH) ~10 % (0.173 ml). La mezcla resultante se agitó a RT, durante 6 días, adicionando más cloruro de hidrógeno (gas en EtOH) ~10 % (0.173 + 0.173 + 2 ml) durante los últimos días de la reacción. El solvente se evaporó, se adicionó etanol (5 ml) y el solvente se evaporó otra vez. Este se repitió una vez más. El producto se purificó mediante la recrystalización a partir de acetonitrilo. LC-MS: [M+1] = 447.332.

c) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo [1,2-a] pirazina-2-carboxamida

35 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida (23 mg, 0.056 mmol) se disolvió en metanol (2 ml). Se adicionaron en la solución trietilamina (0.078 ml, 0.561 mmol), solución en agua de formaldehído al 37 % en peso (0.067 ml, 0.561 mmol) y cianoborohidruro de sodio (35.3 mg, 0.561 mmol). La mezcla resultante se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se extrajo con solución de NaHCO₃, las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron. El producto se purificó con LC/MS-trigger. Rendimiento 33.6 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.26 (d, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 3.70 (d, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.32 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.54-4.65 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.06 (s, 1H).

Ejemplo 332.

45 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirano[3,4-d]isoxazol-3-carboxamida

El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 6,7-dihidro-4H-pirano[3,4-d]isoxazol-3- carboxílico (0.174 g, 1.026 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo

(0.22 g, 0.789 mmol). El producto se purificó por LC/MS-trigger. Rendimiento 13.26 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.23 (d, 3H), 2.93 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 4.27 (dd, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.50-4.60 (m, 1H), 4.89 (d, 2H), 6.63 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.76-7.77 (m, 1H).

Ejemplo 333.

5 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-3-(1H-imidazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

a) 1H-imidazol-4-carbonitrilo

10 Una mezcla de 4-formilimidazol (5 g, 52.0 mmol), piridina (30 ml) e hidroxilamina clorhidrato (4.07 g, 58.5 mmol) se agito, durante 2 h a RT. En la siguiente etapa la mezcla se calentó a 100 °C y se adicionó gota a gota anhídrido acético (9.29 ml, 99 mmol). Finalmente la temperatura de la mezcla de reacción se redujo lentamente a RT con agitación. El pH de la mezcla se ajustó a 7.9 con NaOH al 30%. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se evaporaron. El tolueno se adicionó dos veces y se evaporó. Los restos se recrystalizaron a partir de tolueno, se filtró y los cristales se lavaron con éter diisopropílico. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 7.91 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 13.01 (s, 1H).

b) 1-tritil-1H-imidazol-4-carbonitrilo

15 En una mezcla que contiene trifenilmetil cloruro (1.647 g, 5.91 mmol), 1H-imidazol-4-carbonitrilo (0.5 g, 5.37 mmol) y se adicionó gota a gota acetonitrilo seco (17 ml), trietilamina (1.295 ml, 9.29 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a RT. El hexano (1.6 ml) y agua (17 ml) se vertieron en la mezcla y la agitación se continuó por otros 30 min. El precipitado se filtró y se secó con vacío. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 7.06-7.12 (m, 6H), 7.35-7.40 (m, 10H), 7.49 (d, 1H).

20 c) (Z)-N'-hidroxi-1-tritil-1H-imidazol-4-carboximidamida

25 Una mezcla que contiene 1-tritil-1H-imidazol-4-carbonitrilo (1.6 g, 4.77 mmol), etanol (20 ml), trietilamina (1.995 ml, 14.31 mmol) e hidroxilamina clorhidrato (0.663 g, 9.54 mmol) se calentó a 70 °C y se agitó 4 h. La mezcla se enfrió con un baño de hielo, se adicionó algo de agua (10 ml) y el producto precipitado se filtró y se lavó bien con agua. El producto se secó con vacío a 40 °C. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 5.43-5.50 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.04-7.13 (m, 6H), 7.36-7.46 (m, 10H), 9.10 (d, 1H).

d) Etil 3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato

30 Una mezcla que contiene (Z)-N'-hidroxi-1-tritil-1H-imidazol-4-carboximidamida (1.08 g, 2.93 mmol) y piridina (20 ml) se enfrió a 0 °C. Se adicionó gota a gota el etil oxalil cloruro (0.426 ml, 0.520 g) y la mezcla resultante se agito, durante 10 min y luego se dejó calentar a RT. La mezcla de reacción luego se calentó a 70 °C y se agitó por 2.5 h: El contenido del matraz luego se vertió en 50 ml de mezcla de agua congelada y se extrajo con tert-butilmetil éter. La fase orgánica se secó y evaporó. El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.33 (t, 3H), 4.41 (q, 2H), 7.14-7.19 (m, 6H), 7.39-7.48 (m, 9H), 7.53 (d, 1H), 7.72 (d, 1H).

e) Ácido 3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5- carboxílico

35 El etil 3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato (1.1 g, 2.442 mmol) se disolvió en etanol (60 ml) y la solución resultante se enfrió a 0 °C. Se disolvió el carbonato de cesio (6.36 g, 19.53 mmol) en agua (25 ml) y se adicionó en la solución. La mezcla de reacción se sometió a reflujo, durante 1 h. Se evaporó el etanol, se diluyó con agua, se filtró y se lavó con agua. El sólido se secó con vacío a 40 °C. El producto se purificó mediante la recrystalización a partir de THF y acetato de etilo, respectivamente. LC-MS: [M+1] = 423.435.

40 f) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5- carboxílico (0.211 g, 0.499 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.1 g, 0.384 mmol). El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. LC-MS: [M+1] = 666.142.

g) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-3-(1H-imidazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

45 En un matraz que contiene (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (0.148 g, 0.223 mmol), se adicionó una solución de THF (9 ml), ácido fórmico (1 ml, 0.223 mmol) y agua (0.1 ml). La mezcla resultante se agitó a RT. Durante los siguientes 2 días, se adicionaron 7 ml

de ácido fórmico. Los solventes se evaporaron, se adicionó el acetonitrilo y se evaporó, repitiendo este procedimiento dos veces. El producto se purificó con LC/MS-trigger. Rendimiento 42.4 %. ¹H-RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.33 (d, 3H), 4.36 (dd, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.55-4.66 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.68-7.75 (m, 2H), 7.78-7.92 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 8.14 (s, 1H).

5 Ejemplo 334.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-3-etoxi-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

a) etil 5-etoxi-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato

10 Una solución de dietil oxalpropionato (9.15 ml, 49.5 mmol) y diclorhidrato de hidrazina (6.23 g, 59.3 mmol) en etanol (50 ml) se sometió a reflujo, durante 1 h. La mezcla luego se enfrió y se adicionó agua (150 ml). La solución se neutralizó con NaHCO₃ sólido y se extrajo cuatro veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y agua, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad proporcionando 7.81 g (80%) del compuesto base. LC-MS: [M+1] = 199.22.

b) ácido 5-etoxi-4-metil- 1H-pirazol-3- carboxílico

15 Se adicionó solución de hidróxido de sodio 2 M (98 ml, 197 mmol) a una solución de 5-etoxi-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato (7.8 g, 39.4 mmol) en etanol (70 ml) y THF (30 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo, durante 3 h y a continuación, los solventes se evaporaron y se adicionó agua (200 ml) al residuo. Se acidificó a pH 1 con HCl conc. y se extrajo tres veces con EtOAc. El precipitado formado en la extracción se filtró y se lavó con EtOAc y el filtrado se evaporó a sequedad proporcionando 4.2 g (62 %) del compuesto base. LC-MS: [M+1] = 171.17.

c) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-3-etoxi-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

20 El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir del ácido 3-etoxi-4-metil-1H-pirazol- 5-carboxílico (0.117 g, 0.690 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.15 g, 0.575 mmol). El producto se purificó con cromatografía instantánea de fase reversa. Rendimiento 4.21 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.16 (d, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.94 (s, 3H), 4.10-4.17 (m, 2H), 4.28-4.33 (m, 2H), 4.37-4.46 (m, 1 H), 6.96 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 12.08 (s, 1H).

25 Ejemplo 335.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-5-(2-hidroxietil)isoxazol-3-carboxamida

a) Etil 5-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)isoxazol-3-carboxilato

30 Se disolvieron en éter etílico (20 ml) el etil clorooximidoacetato (1 g, 6.60 mmol) y 2-(but-3-iniloxi)tetrahidro-2H-piran (3.05 g, 19.80 mmol). La tri-etilamina (0.668 g, 6.60 mmol) diluida con éter etílico (10 ml) y se adicionó gota a gota en la mezcla previa. Después de la adición de la mezcla de reacción se extrajo con agua y la capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y evaporó. LC-MS: [M+1] = 172.17.

b) Ácido 5-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)isoxazol-3- carboxílico

35 El etil 5-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)isoxazol-3-carboxilato (1.77 g, 6.57 mmol) se disolvió en THF (20 ml). Se adicionó hidróxido de litio 1M monohidrato (6.57 ml) y la mezcla resultante se agitó a RT, durante 2 h. Durante el mismo día, se adicionó más de hidróxido de litio 1M monohidrato (19.71 ml en total) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El THF se evaporó, se adicionó agua y el pH se ajustó a 4 con solución de ácido cítrico. La mezcla se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y evaporaron. LC-MS: [M+1] = 242.24.

40 c) N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-5-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il) oxi) etil) isoxazol-3-carboxamida

45 El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 5-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)isoxazol-3- carboxílico (0.222 g, 0.921 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.2 g, 0.767 mmol). El producto se purificó con cromatografía instantánea de fase reversa. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.16 (d, 3H), 1.34-1.51 (m, 4H), 1.52-1.69 (m, 2H), 3.06 (t, 2H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.61-3.71 (m, 2H), 3.85-3.93 (m, 1H), 4.28-4.34 (m, 2H), 4.41-4.50 (in, 1H), 4.57-4.61 (m, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.74 (d, 1H).

d) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-5-(2-hidroxietil)isoxazol-3-carboxamida

En una solución que contiene N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-5-(2-(tetrahidro- 2H-piran-2-iloxi)etil)isoxazol-3-carboxamida (0.04 g, 0.083 mmol) y etanol (4 ml), se adicionó cloruro de hidrógeno, 10 % en EtOH (0.5 ml, 1.350 mmol). La mezcla resultante se agitó, durante 2 h a RT. La mezcla se evaporó, se adicionaron 2 ml de éter etílico y se agitó. El producto precipitado se filtró y se lavó con heptano frío. El producto fue lo suficientemente puro sin purificaciones adicionales. Rendimiento 85 %. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆): δ 1.16 (d, 3H), 2.92 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 4.29-4.34 (m, 2H), 4.41-4.50 (m, 1H), 6.51-6.53 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.73 (d, 1H).

Ejemplo 336.

10 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina-2-carboxamida

El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)- 1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (200 mg, 0.767 mmol) y ácido 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina-2- carboxílico (168 mg, 0.997 mmol). El producto se purificó con cromatografía instantánea. Rendimiento 251 mg (80 %). ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.21 (d, 3H), 2.27-2.32 (m, 2H), 4.14-4.20 (m, 2H), 4.26-4.43 (m, 4H), 4.51-4.60 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 8.03 (d, 1H).

Ejemplo 337.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-3-carboxamida

El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)- 1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (120 mg, 0.431 mmol) y ácido 5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-3- carboxílico (96 mg, 0.560 mmol). El producto se trituró con etanol. Rendimiento 67 mg (36 %). ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1.17 (d, 3H), 1.47 (s, 6H), 4.31-4.33 (m, 2H), 4.40-4.49 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.74 (d, 1H).

Ejemplo 338.

25 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-2,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-carboxamida

a) (Z)-etil 2-hidroxi-2-(4-oxo-2H-piran-3(4H,5H,6H)-ilideno)acetato

Se adicionaron solución 1 M de litio bis(trimetilsilil)amida (30.0 ml, 30.0 mmol) y éter etílico (40 ml) en un matraz con atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -72 °C con baño de acetona/hielo seco. La tetrahidro-4H-piran-4-ona (3 g, 30.0 mmol) se diluyó con éter etílico (10 ml) y se adicionó lentamente a la mezcla enfriada previamente. La mezcla resultante se agitó a -70 °C, durante una hora. El dietil oxalato (4.07 ml, 30.0 mmol) se diluyó con éter etílico (10 ml) se adicionó y la mezcla de reacción se dejó calentar a RT y se agitó durante la noche. el precipitado formado de color amarillo se filtró, se lavó con éter etílico frío y se secó con vacío a 40 °C. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1.16 (d, 3H), 1.92 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.98 (q, 2H), 4.19 (s, 2H).

b) Etil 2,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-carboxilato

El (Z)-etil 2-hidroxi-2-(4-oxo-2H-piran-3(4H,5H,6H)-ilideno)acetato (2.5 g, 12.49 mmol) se disolvió en metanol (10 ml). Se adicionó clorhidrato de hidrazina (2.57 g, 37.5 mmol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo, durante una hora. La mezcla se dejó calentar a RT y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM y se extrajo dos veces con agua. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y evaporó. El producto se purificó con cromatografía instantánea. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1.27 (d, 3H), 2.70 (t, 2H), 3.81 (t, 2H), 4.24 (q, 2H), 4.69 (s, 2H), 13.40 (bs, 1H).

c) ácido 2,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3- carboxílico

El etil 2,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-carboxilato (0.97 g, 4.94 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Se adicionó solución de hidróxido de sodio 2 M (4.94 ml, 9.89 mmol) y la mezcla se dejó enfriar a RT con la agitación. La mezcla se agitó, por 26 h durante el cual se adicionaron 7 ml más de solución de hidróxido de sodio 2 M. El solvente se evaporó y el pH se ajustó a 2 con HCl 1 M. el precipitado formado se filtró y se lavó con agua. El sólido de color blanco se secó con vacío a 40 °C. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 2.69 (t, 2H), 3.81 (t, 2H), 4.68 (s, 2H), 13.09 (bs, 1H).

d) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-2,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-carboxamida

El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir del ácido 2,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3- carboxílico (0.168 g, 0.997 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.2 g, 0.767 mmol). El producto se trituró dos veces con acetonitrilo. Rendimiento 65.7 %. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ 1.11 (d, 3H), 2.70 (t, 2H), 3.72-3.80 (m, 2H), 4.23-4.46 (m, 3H), 4.56-4.68 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.97-8.00 (m, 2H), 8.07-8.09 (m, 1H), 8.21 (d, 1H), 12.98 (s, 1H).

Ejemplo 339.

(S)-3-(1-benzil-1H-imidazol-4-il)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

a) Litio (Z)-4-(1-benzil-1H-imidazol-4-il)-1-etoxi-1,4-dioxobut-2-en-2-olato

El 5-acetil-1-benzilimidazol (5 g, 24.97 mmol) se disolvió en éter etílico seco (100 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C con baño de acetona/hielo seco. Se adicionó gota a gota litio bis(trimetilsilil)amida (27.5 ml, 27.5 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C, durante 1 h. Se adicionó dietil oxalato (4.41 ml, 32.5 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a RT. Después la mezcla se agitó durante la noche a RT. El producto precipitado se filtró, se lavó con éter etílico y se secó. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ, 1.22 (t, 3H), 4.11 (q, 2H), 5.62 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 7.16-7.31 (m, 5H), 7.49 (d, 1H), 7.89 (d, 1H).

b) Etil 3-(1-benzil-1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-5-carboxilato

En una suspensión que contiene litio (Z)-4-(1-benzil-1H-imidazol-4-il)-1-etoxi-1,4-dioxobut-2-en-2-olato (3.0 g, 9.80 mmol) y etanol (20 ml), se adicionó diclorhidrato de hidrazina (1.337 g, 12.74 mmol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo, durante 3 h con la agitación. La mezcla se dejó enfriar a RT y la mezcla se evaporó. El residuo se suspendió en etanol, se agitó y se filtró. El precipitado se lavó con etanol frío y se secó con vacío a 40 °C. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ, 1.31 (t, 3H), 4.33 (q, 2H), 5.82 (s, 2H), 7.18-7.37 (m, 6H), 8.19 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 14.53 (bs, 1H).

c) Ácido 3-(1-benzil-1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-5-carboxílico

El etil 3-(1-benzil-1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-5-carboxilato (0.5 g, 1.687 mmol) se disolvió en metanol (10 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó solución de hidróxido de sodio 2 M (1.687 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a RT con la agitación. La agitación fue dos días, durante los cuales se adicionó más solución de hidróxido de sodio 2 M (3.4 ml en total). La última hora se agitó a 40 °C. Se evaporó el metanol y se adicionó agua. El pH se ajustó a 1 con HCl 1M, lo que precipitó el producto fuera de la solución. La mezcla se filtró, se lavó el precipitado con agua y se secó con vacío a 40 °C. ¹H-RMN (400 MHz; d₆-DMSO): δ, 5.82 (s, 2H), 7.17-7.38 (m, 6H), 8.17 (d, 1H), 9.39 (s, 1H), 14.35 (bs, 1H).

d) (S)-3-(1-benzil-1H-imidazol-4-il)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

El compuesto base se preparó siguiendo el método del Ejemplo 34(d) a partir de ácido 3-(1-benzil-1H-imidazol- 4-il)-1H-pirazol-5- carboxílico (0.268 g, 0.997 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.2g, 0.767 mmol). El producto se purificó con cromatografía instantánea. Rendimiento 44.9 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ1.23 (d, 3H), 4.27 (dd, 1H), 4.41 (dd, 1H), 4.53-4.63 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 5H), 7.49 (d, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H), 8.03 (s, 1H), 11.75 (bs, 1H).

Ejemplo 340.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida (100 mg, 0.271 mmol) se suspendió en acetonitrilo (5 ml). 1,1-Difluoro-2-yodoetano (0.053 ml, 116 mg) y se adicionó carbonato de cesio (124 mg, 0.380 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a RT. Al día siguiente 2 ml de THF y se adicionaron 50 ml de 1,1-difluoro-2-yodoetano y la agitación se continuó por tres noches más. Otros 0.2 ml de 1,1-difluoro-2-yodoetano se adicionaron y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó. Se adicionaron 3 ml de N,N-dimetil formamida y la mezcla se filtró. El filtrado se purificó con LC/MS-trigger. Rendimiento 27.4 %. ¹H-RMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.22 (d, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.19-4.33 (m, 3H), 4.39 (dd, 1H), 4.51-4.62 (m, 1H), 5.82-6.13 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.64-7.71 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H).

Ejemplo 341.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-1-(2-fluoroetil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

5 La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida (100 mg, 0.271 mmol) suspendida en acetonitrilo (5 ml). En la mezcla, se adicionaron carbonato de cesio (124 mg, 0.380 mmol) y 1-yodo-2-fluoroetano (0.049 ml, 0.596 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a RT. Se adicionó agua (2 ml) y la mezcla se evaporó. El producto se purificó con LC/MS-trigger. ¹H-RMN (400MHz; CDCl₃): δ 1.23 (d, 3H), 2.42 (s, 3H), 4.12-4.23 (m, 2H), 4.30 (dd, 1H), 4.39 (dd, 1H), 4.51-4.61 (m, 1H), 4.58-4.73 (m, 2H), 6.61 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.00 (dd, 1H).

Ejemplo 342.

10 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-4-carboxamida

15 (S)-etil 4-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il) propan-2-il)carbamoyl)tiazol-2-carboxilato (0.28g, 0.611 mmol) se disolvió en THF seco con atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a -78 °C con baño de hielo seco de acetona. Se adicionó gota a gota bromuro de metilmagnesio, solución 3M en Et₂O (0.408 ml, 1.223 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. Al día siguiente la mezcla de nuevo se enfrió a -78 °C y 1.019 ml de bromuro de metil magnesio, se adicionó solución 3M en Et₂O. La mezcla se agitó a RT durante la noche. Se adicionó cloruro de amonio saturado y la mezcla se diluyó con agua y DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera y agua. El producto se purificó por medio de cromatografía instantánea. Rendimiento 19.08 %. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1.28 (d, 3H), 1.58 (s, 6H), 2.54 (s, 3H), 2.63 (s, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.60 (m, 1H), 6.43 (d, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.83 (d, 1H), 8.00 (s, 1H).

20 Abreviaturas

THF = Tetrahidrofurano

TFA = Ácido trifluoroacético

TEAB = Bromuro de tetraetilamonio

DCM = Diclorometano

25 DMF = Dimetilformamida

EDCI = Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

HOBt = 1-hidroxibenzotriazol

DIAD = Diisopropil azodicarboxilato

DIPEA = N,N-diisopropiletilamina

30 DMSO = Dimetil sulfóxido

DMAP = 4-Dimetilaminopiridina

TLC = Cromatografía de capa delgada

IPA = alcohol isopropílico

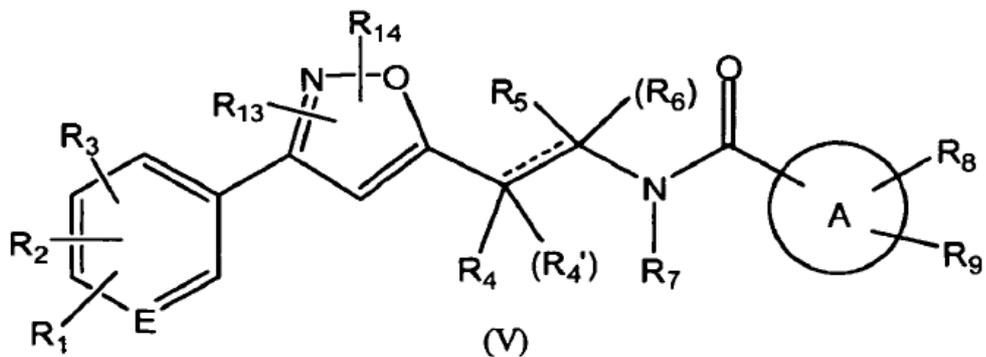
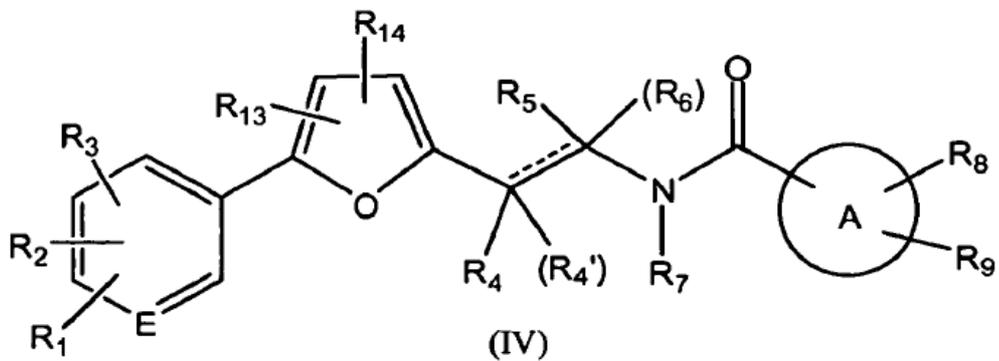
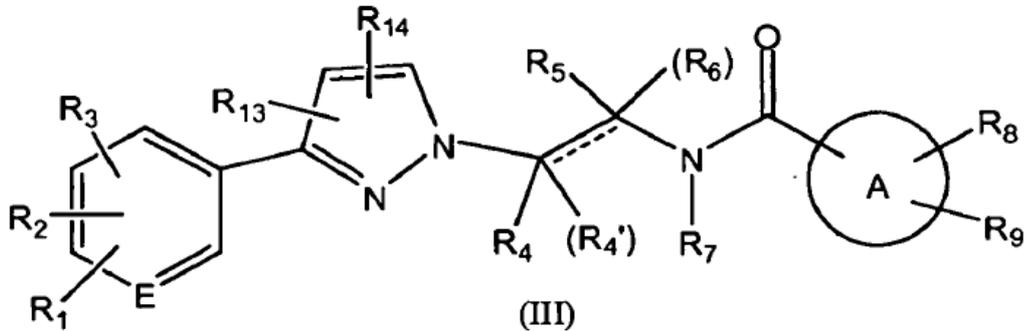
BOC = tert-Butiloxicarbonilo

35 RT = Temperatura ambiente

DCC = Diciclohexilcarbodiimida

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (III), (IV) o (V)



en donde

5 R_1 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro u opcionalmente sustituido anillo heterocíclico de 5- o 6-miembros;

R_2 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilo C_{1-7} , halo alquilo C_{1-7} , hidroxil alquilo C_{1-7} , tio alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} ;

R_3 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-7} , o R_2 y R_3 juntos con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5- o 6- miembros opcionalmente sustituido;

10 en donde al menos dos de R_1 , R_2 y R_3 no son hidrógeno;

R_4 , R_4' , R_5 , R_6 y R_7 son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-7} , halo alquilo C_{1-7} o hidroxil alquilo C_{1-7} ; átomo E del anillo es C o N; línea discontinua significa un enlace doble opcional;

A es un anillo heterocíclico de 5 -12 miembros;

5 R₈ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, amino, ciano, oxo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halo alquilo C₁₋₇, hidroxilo alquilo C₁₋₇, ciano alquilo C₁₋₇, amino alquilo C₁₋₇, oxo alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ alquilo C₁₋₇, metilsulfonamido alquilo C₁₋₇, oxiran alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇-amino, hidroxilo alquilo C₁₋₇-amino, alcoxi C₁₋₇ alquilo C₁₋₇-amino, alquilo C₁₋₇-amino alquilo C₁₋₇, hidroxilo alquilo C₁₋₇-amino alquilo C₁₋₇, hidroxilimino alquilo C₁₋₇, halo alquilo C₁₋₇-hidroxilo alquilo C₁₋₇, -C(O)R₁₀, -OC(O)R₁₇, -NH-C(O)R₁₈ o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 - 12 miembros opcionalmente sustituido, cada grupo opcionalmente unido al anillo A por medio de un ligador alquilenos C₁₋₇;

10 R₉ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, oxo, hidroxilo alquilo C₁₋₇, oxo alquilo C₁₋₇ o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, cada grupo opcionalmente unido al anillo A por medio del ligador alquilenos C₁₋₇;

R₁₀ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₇, hidroxilo alquilo C₁₋₇, halo alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, NR₁₁R₁₂, o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 - 12 miembros opcionalmente sustituido;

R₁₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxilo alquilo C₁₋₇, amino alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ amino alquilo C₁₋₇,

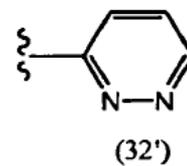
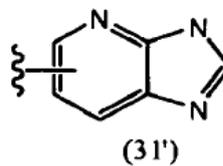
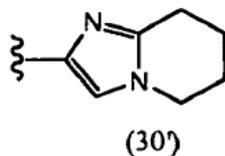
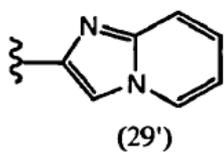
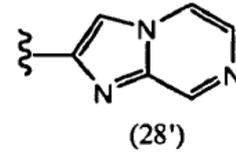
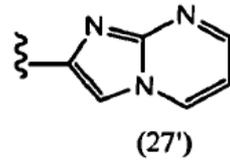
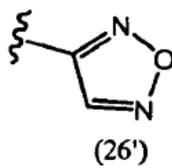
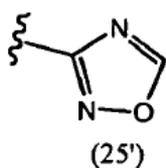
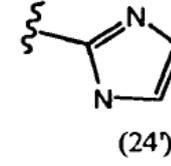
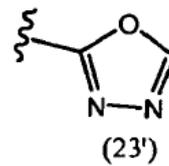
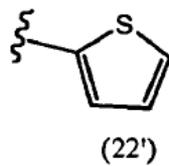
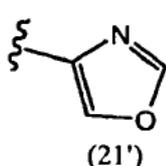
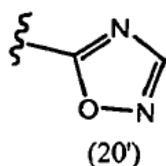
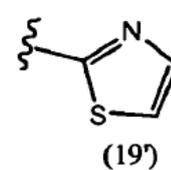
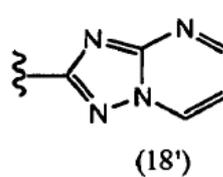
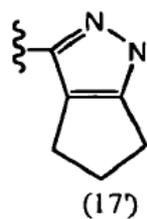
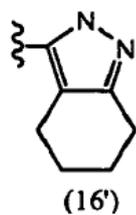
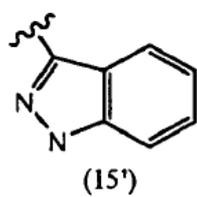
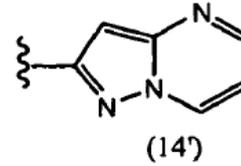
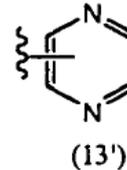
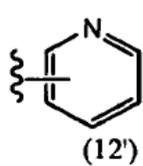
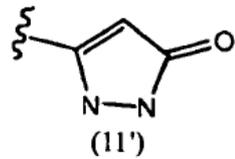
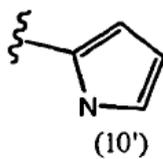
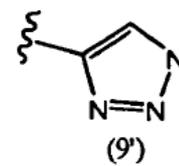
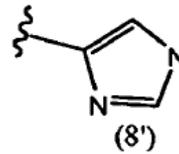
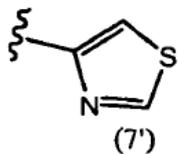
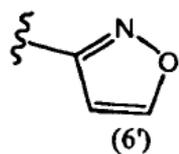
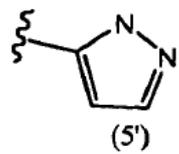
R₁₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

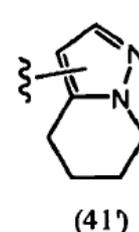
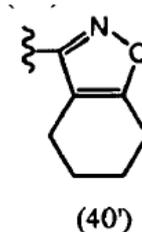
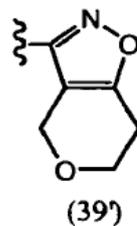
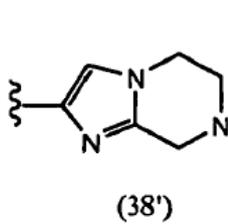
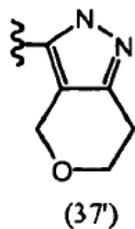
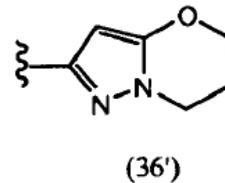
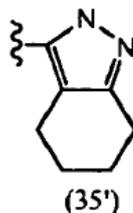
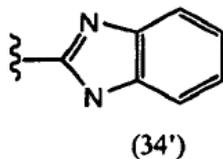
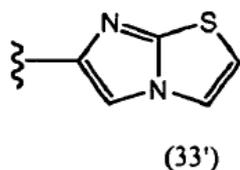
15 R₁₃ y R₁₄ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₇, halógeno, ciano o hidroxilo alquilo C₁₋₇;

R₁₇ es alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, amino alquilo C₁₋₇ o alquilo C₁₋₇-amino alquilo C₁₋₇;

20 R₁₈ es alquilo C₁₋₇, amino alquilo C₁₋₇ o alquilo C₁₋₇-amino alquilo C₁₋₇; o es una sal de estos farmacéuticamente aceptable en donde el alquilo C₁₋₇ es un radical de cadena lineal, ramificada o ciclada saturada que tiene 1 a 7 átomos de carbono, y ligador alquilenos C₁₋₇ es una cadena alquilo C₁₋₇ lineal o ramificada saturada que conecta dos grupos a la vez.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo A es cualquiera de los siguientes grupos o tautómeros de los mismos





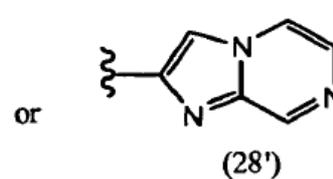
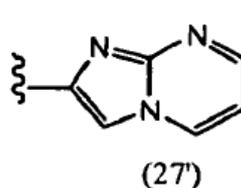
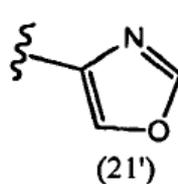
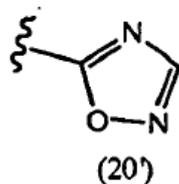
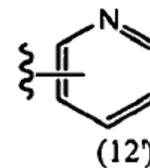
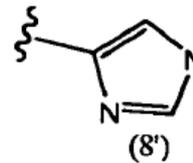
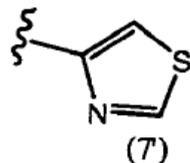
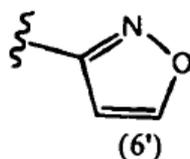
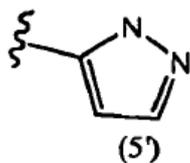
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el átomo del anillo E es C,

R₁ es halógeno, alquilo C₁₋₇, ciano, nitro o halo alquilo C₁₋₇,

R₂ es ciano, halógeno o nitro,

5 R₃ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₇,

A es cualquiera de



o los tautómeros de los mismos,

10 R₁₃ y R₁₄ son hidrógeno,

R₄ (y R₄' si es aplicable) es hidrógeno o metilo,

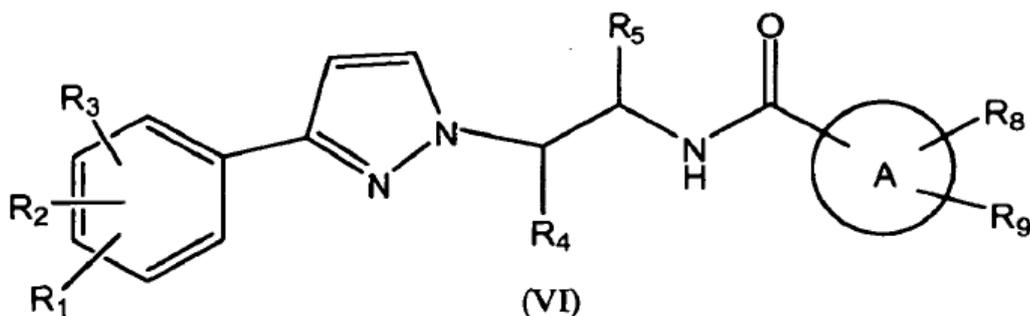
R₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇,

R₆ (si es aplicable) es hidrógeno,

R₈ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxiimino alquilo C₁₋₇, a anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros o -C(O)R₁₀, en donde R₁₀ es alquilo C₁₋₇, y

R₉ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₇.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es de fórmula (VI)



5

en donde R₁ es halógeno, metilo, ciano, nitro o trifluorometilo; R₂ es ciano, halógeno o nitro; R₃ es hidrógeno, halógeno o metilo; R₄ es hidrógeno o metilo; y R₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R₁ es halógeno, R₂ es ciano; R₃ es hidrógeno, halógeno o metilo; R₄ es hidrógeno, y R₅ es metilo.

10 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es

N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-(morfolina-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida;

(S/R)-N-(1-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)propan-2-il)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;

(S)-N-(1-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;

(S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;

15 N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoxazol-3-carboxamida;

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoxazol-3-carboxamida;

N-(2-(3-(3,4-dicianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;

(R)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida;

20 (S)-2-amino-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida;

(R)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)butan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;

(R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida;

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida;

25 N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;

3-tert-butil-N-(1-(5-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)furan-2-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;

- 3-tert-butil-N-(2-(5-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)furan-2-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-5-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 (S)-5-acetil-N-(1-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 (R)-N-(1-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 5 (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1-hidroxi-etil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida;
 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida;
 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 10 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(2-metiltiazol-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
 15 (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-morfolinotiazol-4-carboxamida;
 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida;
 (S)-N-{1-[3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
 N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-hidroxi-etil)isoxazol-3-carboxamida;
 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
 20 N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-hidroxi-etil)tiazol-4-carboxamida;
 (R)-N-(2-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-(cianometil)tiazol-4-carboxamida;
 (S)-N-{1-[3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxamida;
 (S)-3-acetil-N-(2-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-1H-pirazol-5-carboxamida; o
 25 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-carboxamida.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para utilizar en un método para el tratamiento o prevención de una condición dependiente del receptor de andrógenos, que comprende la
 30 administración a un sujeto necesitado del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto.

9. Un compuesto para utilizar de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la condición dependiente del receptor de andrógenos es el cáncer de próstata.

10. Un compuesto para utilizar de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la condición dependiente del receptor de andrógenos es el cáncer de próstata resistente a la castración.

11. Uso de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de un trastorno dependiente del receptor de andrógenos (AR).

5 **12.** Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la condición dependiente del receptor de andrógenos es el cáncer de próstata.

13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la condición dependiente del receptor de andrógenos es el cáncer de próstata resistente a la castración.