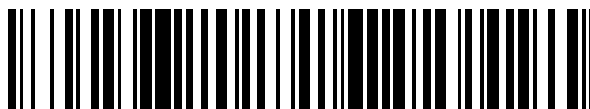


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 295**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2012** **E 12722174 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2015** **EP 2699561**

54 Título: **Carboxamidas que modulan el receptor de andrógenos**

30 Prioridad:

21.04.2011 IN KO05702011

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

17.07.2015

73 Titular/es:

ORION CORPORATION (100.0%)

Orionintie 1

02200 Espoo, FI

72 Inventor/es:

TÖRMÄKANGAS, OLLI;

WOHLFAHRT, GERD;

SALO, HARRI;

RAMASUBRAMANIAN, RATHNA, DURGA;

PATRA, PRANAB, KUMAR;

MARTIN, ARPUTHARAJ, EBENEZER;

HEIKKINEN, TERHI;

VESALAINEN, ANNIINA;

MOILANEN, ANU y

KARJALAINEN, ARJA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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

ES 2 541 295 T3

DESCRIPCIÓN

Carboxamidas que modulan el receptor de andrógenos

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a compuestos terapéuticamente activos y a ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos útiles en el tratamiento de enfermedades y estados dependientes de receptores nucleares, especialmente receptores de esteroides, y en particular el receptor de andrógenos (AR), y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos. En particular, la invención da a conocer compuestos no esteroideos con estructura de tipo carboxamida que tienen utilidad como moduladores del receptor de andrógenos selectivos de tejido (SARM). Los compuestos de la invención, que presentan actividad antagonista de
- 10 AR, son útiles para tratar pacientes que requieren terapia antagonista del receptor de andrógenos. En particular, los antagonistas de AR de la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de cáncer, particularmente cáncer dependiente de AR tal como cáncer de próstata, y otras enfermedades en las que se desea el antagonismo de AR.

Antecedentes de la invención

- 15 En los últimos años, ha habido un interés creciente en el desarrollo de moduladores no esteroideos para los receptores de esteroides para uso terapéutico. Se ha mostrado que los ligandos no esteroideos pueden lograr una mejor selectividad frente a receptores y mejores propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacológicas. Para el receptor de andrógenos (AR), se usan en la actualidad antagonistas no esteroideos (antiandrógenos) para contrarrestar las acciones indeseables de los andrógenos en exceso.

- 20 Los andrógenos, que funcionan a través del AR, son esenciales para el inicio y la progresión del cáncer de próstata. Por tanto, el tratamiento del cáncer de próstata avanzado implica terapias de ablación androgénica, tales como castración quirúrgica o manipulación hormonal usando agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), antiandrógenos o ambos. Aunque tales terapias conducen inicialmente a regresión de la enfermedad, eventualmente todos los pacientes avanzan a una fase tardía resistente a la castración que no responde a las terapias actuales. El cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) está asociado con niveles aumentados de
- 25 AR. Los antiandrógenos de primera generación tales como bicalutamida presentan propiedades agonistas en células modificadas mediante ingeniería genética para expresar mayores niveles de AR. *In vitro* e *in vivo*, se ha mostrado que la expresión aumentada de AR confiere resistencia de líneas celulares de cáncer de próstata a terapia con antiandrógenos. Para superar los problemas de resistencia, los antiandrógenos de segunda generación que conservan antagonismo en células que expresan AR en exceso pueden tener utilidad en el tratamiento de CPRC.

- 30 Se han descrito antagonistas no esteroideos del receptor de andrógenos anteriormente, por ejemplo, en las publicaciones de patente 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.

Se han descrito compuestos con estructura de tipo carboxamida relacionados en el documento WO 2008/062878.

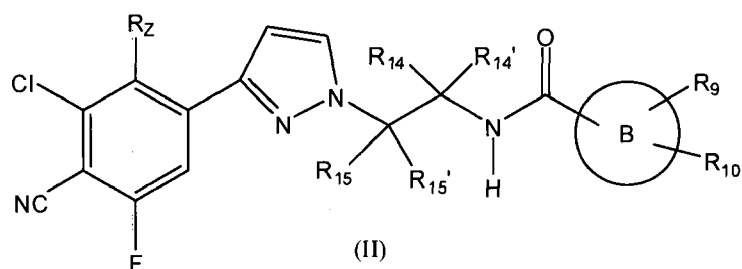
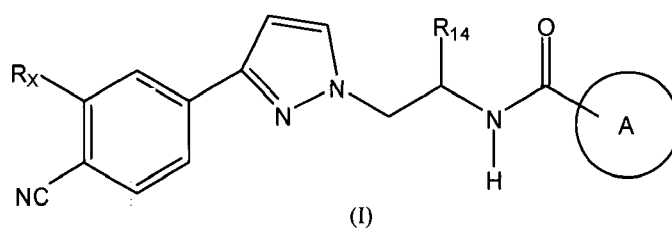
Puede hacerse referencia adicional al documento WO2011/051540.

- 35 Sumario de la invención

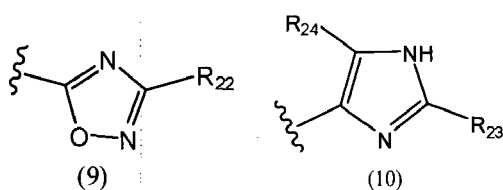
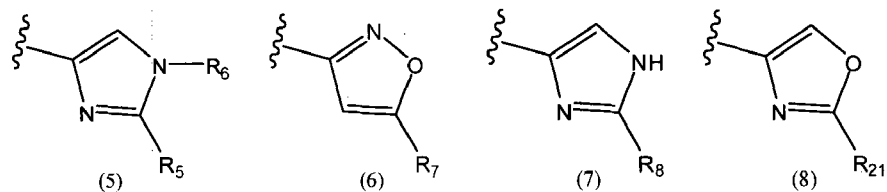
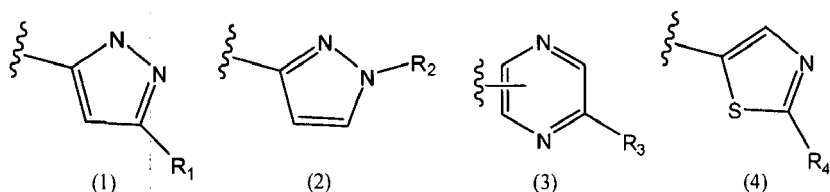
- Se ha descubierto que compuestos de fórmula (I) o (II) son potentes moduladores del receptor de andrógenos (AR), en particular antagonistas de AR. Compuestos de fórmula (I) o (II) muestran una afinidad notablemente alta y una fuerte actividad antagonista en el receptor de andrógenos. También en células que sobreexpresan AR ("células con sobreexpresión de AR") los compuestos de la invención presentan un antagonismo de AR de alto a total a la vez que
- 40 muestran sólo un agonismo mínimo. Los compuestos de la invención también inhibieron de manera eficaz la proliferación de una línea celular de cáncer de próstata. Además, los compuestos de la invención tienen bajo potencial de interacciones farmacológicas, alta selectividad para el receptor de andrógenos, perfil de seguridad favorable y suficiente solubilidad en agua.

- 45 Los compuestos de la invención son por tanto particularmente útiles como medicamentos en el tratamiento de cáncer de próstata y otros estados y enfermedades dependientes de AR en los que se desea el antagonismo de AR.

La presente invención proporciona compuestos novedosos con estructura de tipo carboxamida de fórmula (I) o (II)



en la que el anillo A es uno cualquiera de los siguientes grupos o tautómeros de los mismos



en las que R_X es halógeno o CF_3 ;

R_Z es hidrógeno o halógeno;

10 R_1 es hidroxialquilo C_{3-7} , imidazolilo o $-R_A-OC(O)-R_B$;

R_A es alquilo C_{1-7} ;

R_B es alquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} o carboxi-alquilo C_{1-7} ;

R_2 es alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-7} , metilpirazolilo o pirimidinilo;

R_3 es halógeno o piridinilo;

15 R_4 es piridinilo;

Ras es alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-7} , ciano, hidroxialquilo C_{1-7} , oxoalquilo

C₁₋₇, halógeno o metilpirazolilo;

R₆ es alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇, cianoalquilo C₁₋₇ o alcoxycarbamoil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇;

R₇ es hidroxialquilo C₄;

5 R₈ es halógeno, alquilo C₂₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇, ciano, carboxilo, oxoalquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, tetrahydro-2H-tiopirano o -C(O)-NHR₂₀;

10 R₉ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, amino, ciano, oxo, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, cianoalquilo C₁₋₇, aminoalquilo C₁₋₇, oxoalquilo C₁₋₇, alcoxil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, alquilamino C₁₋₇, hidroxialquilamino C₁₋₇, alcoxil C₁₋₇-alquilamino C₁₋₇, alquilamino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, hidroxialquilamino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, hidroxiiiminoalquilo C₁₋₇, alcoxycarbamoil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, -C(O)R₁₁, -OC(O)R₁₇, -NH-C(O)R₁₈, -NH-SO₂-R₁₉ o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-12 miembros opcionalmente sustituido, estando cada grupo unido al anillo B mediante un enlace o mediante un grupo de unión de alquileo C₁₋₇;

15 R₁₀ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇, oxo, hidroxialquilo C₁₋₇, oxoalquilo C₁₋₇ o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

R₁₁ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₇, alcoxilo C₁₋₇, NR₁₂R₁₃, o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-12 miembros opcionalmente sustituido;

R₁₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇, alcoxilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, aminoalquilo C₁₋₇ o alquil C₁₋₇-aminoalquilo C₁₋₇;

20 R₁₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R₁₄ y R₁₅ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R₁₄' y R₁₅' son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₇, o R₁₄' y R₁₅' forman juntos un enlace;

R₁₇ es alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇, alcoxilo C₁₋₇, aminoalquilo C₁₋₇, alquilamino C₁₋₇ o alquilamino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇;

25 R₁₈ es alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇, aminoalquilo C₁₋₇, alquilamino C₁₋₇ o alquilamino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇;

R₁₉ es alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇;

R₂₀ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇ o alcoxilo C₁₋₇;

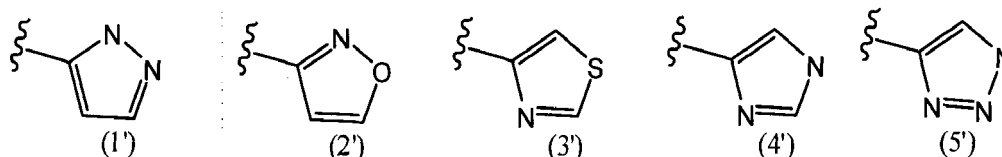
R₂₁ es cianoalquilo C₁₋₇ o, en caso de que R_x sea CF₃, R₂₁ también puede ser hidroxialquilo C₁₋₇;

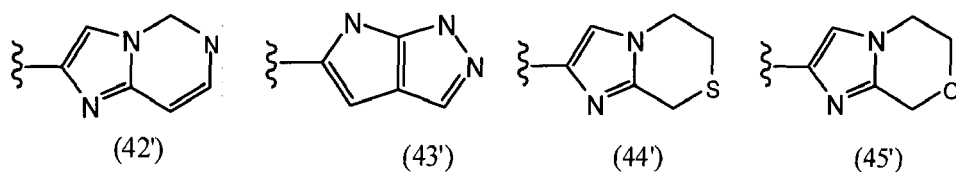
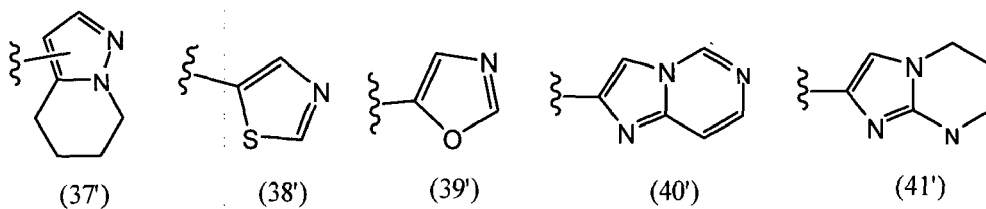
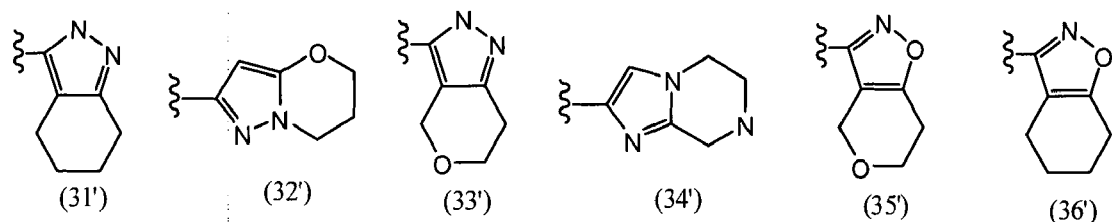
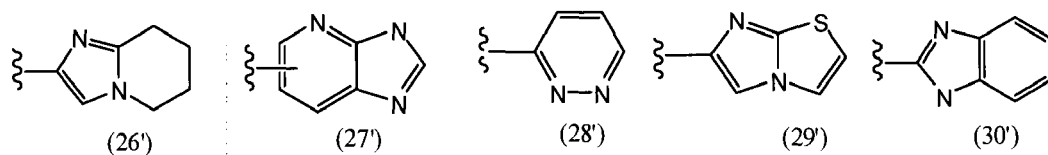
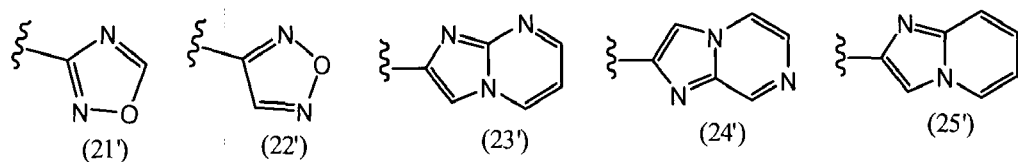
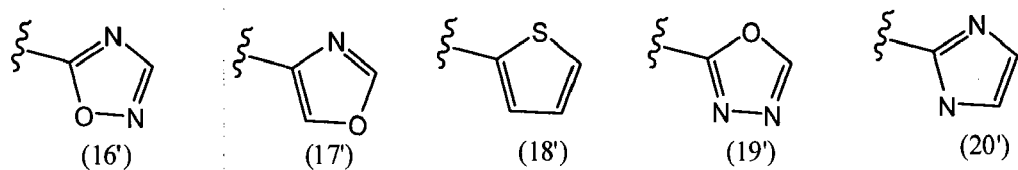
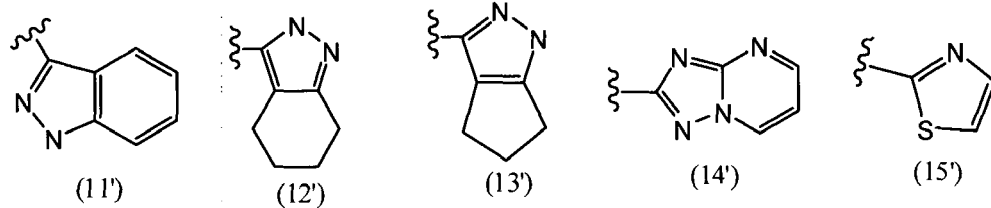
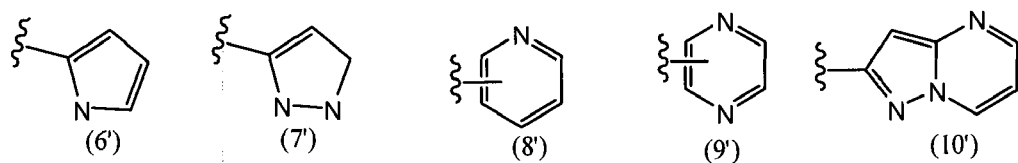
30 R₂₂ es hidroxialquilo C₁₋₇;

R₂₃ es alquilo C₁₋₇ o hidroxialquilo C₁₋₇;

R₂₄ es hidroxilo, halógeno o alcoxilo C₁₋₇;

el anillo B es uno cualquiera de los siguientes grupos o tautómeros de los mismos





y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

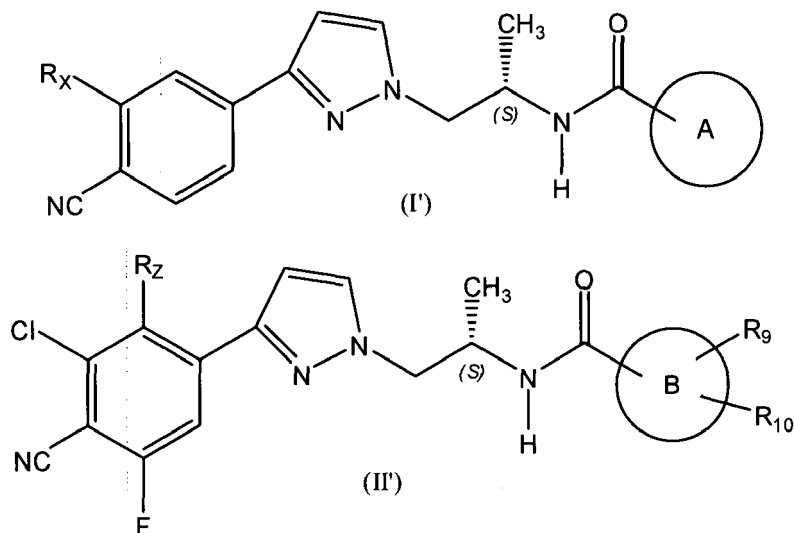
10 con la condición de que el compuesto de fórmula (II) no sea ninguno de los siguientes compuestos:

- (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- (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;
- (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;
- 5 (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;
- (S)-5-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)isoxazol-3-carboxamida;
- N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-idroxi-2-il)isoxazol-3-carboxamida;
- (S)-5-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)isoxazol-3-carboxamida;
- 10 (S)-N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1-idroxi-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- (R)-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}-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- (S)-N-{1-[3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- 15 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(piridin-3-il)tiazol-4-carboxamida;
- (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;
- (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;
- 20 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-(3-idroxi-3-metilbutil)-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]piridin-2-carboxamida;
- (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;
- (S)-N-(-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-idroxi-2-il)oxazol-4-carboxamida;
- 25 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-4,5,6,7-tetraidro-2H-indazol-3-carboxamida;
- (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]oxazin-2-carboxamida;
- 30 (S)-N-(-(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;
- (S)-N-(-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;
- (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;

(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.

Ha de entenderse que cada anillo B (1') a (45') anteriormente está sustituido con R₉ y R₁₀ tal como se muestra en la fórmula (II).

En una subclase de compuestos de fórmula (I) o (II) son compuestos de fórmula (I') o (II') y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R_x, R_z, R₉, R₁₀, A y B son tal como se definieron anteriormente.



En una subclase de compuestos preferidos de fórmula (I) o (I') son compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que R_x es halógeno, R₁₄ es alquilo C₁₋₇, y el anillo A es cualquiera de los grupos (1), (2), (3), (5), (6), (7) u (8). Una subclase adicional de compuestos preferidos de fórmula (I) o (I') son compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que R_x es cloro, R₁₄ es metilo, y el anillo A es cualquiera de los grupos (1), (2), (5), (6) o (7), R₁ es hidroxialquilo C₃₋₇, imidazolilo o carboxi-alquilo C₁₋₇, carboniloxialquilo C₁₋₇, R₂ es alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇ o metilpirazolilo, R₅ es alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇ o metilpirazolilo, R₆ es alquilo C₁₋₇, cianoalquilo C₁₋₇ o hidroxialquilo C₁₋₇ y R₈ es alquilo C₁₋₇, halógeno, oxoalquilo C₁₋₇ o hidroxialquilo C₁₋₇.

En una subclase de compuestos preferidos de fórmula (II) o (II') son compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que R₁₄ es alquilo C₁₋₇, R_{14'}, R₁₅ y R_{15'} son hidrógeno, el anillo B es cualquiera de los grupos (1'), (2'), (3'), (4'), (8'), (16'), (17'), (21'), (23'), (24'), (25'), (26'), (29'), (39'), (40'), (42') o (43'), R₉ es hidrógeno, halógeno, ciano, oxo, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₇, cianoalquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, oxoalquilo C₁₋₇, -NH-SO₂-R₁₉ o un anillo heterocíclico de 5-12 miembros opcionalmente sustituido, estando cada grupo R₉ unido al anillo B mediante un enlace o mediante un grupo de unión de alqueno C₁₋₇, R₁₀ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇, y R₁₉ es alquilo C₁₋₇. Un anillo heterocíclico de 5-12 miembros particularmente preferido en R₉ es un anillo de pirazol, piridina, isoxazol o imidazol, que se une al anillo B mediante un enlace o mediante un grupo de unión de alqueno C₁₋₇. Sustituyentes particularmente preferidos en el anillo heterocíclico de 5-12 miembros en R₉ son de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de grupos alquilo C₁₋₇, ciclo-alquilo C₃₋₇, halógeno o hidroxialquilo C₁₋₇.

Todavía otra clase de compuestos preferidos son compuestos de fórmula (II) o (II') y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que R_z es hidrógeno o fluoro, R₁₄ es metilo, R_{14'}, R₁₅ y R_{15'} son hidrógeno, el anillo B es cualquiera de los grupos (1'), (2'), (4'), (17'), (21') o (25'), R₉ es hidrógeno, halógeno, ciano, oxo, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₃, cianoalquilo C₁₋₇, pirazolilo, N-metilpirazolilo, piridinilo, isoxazolilo, imidazolilo o imidazolilmetilo, y R₁₀ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇.

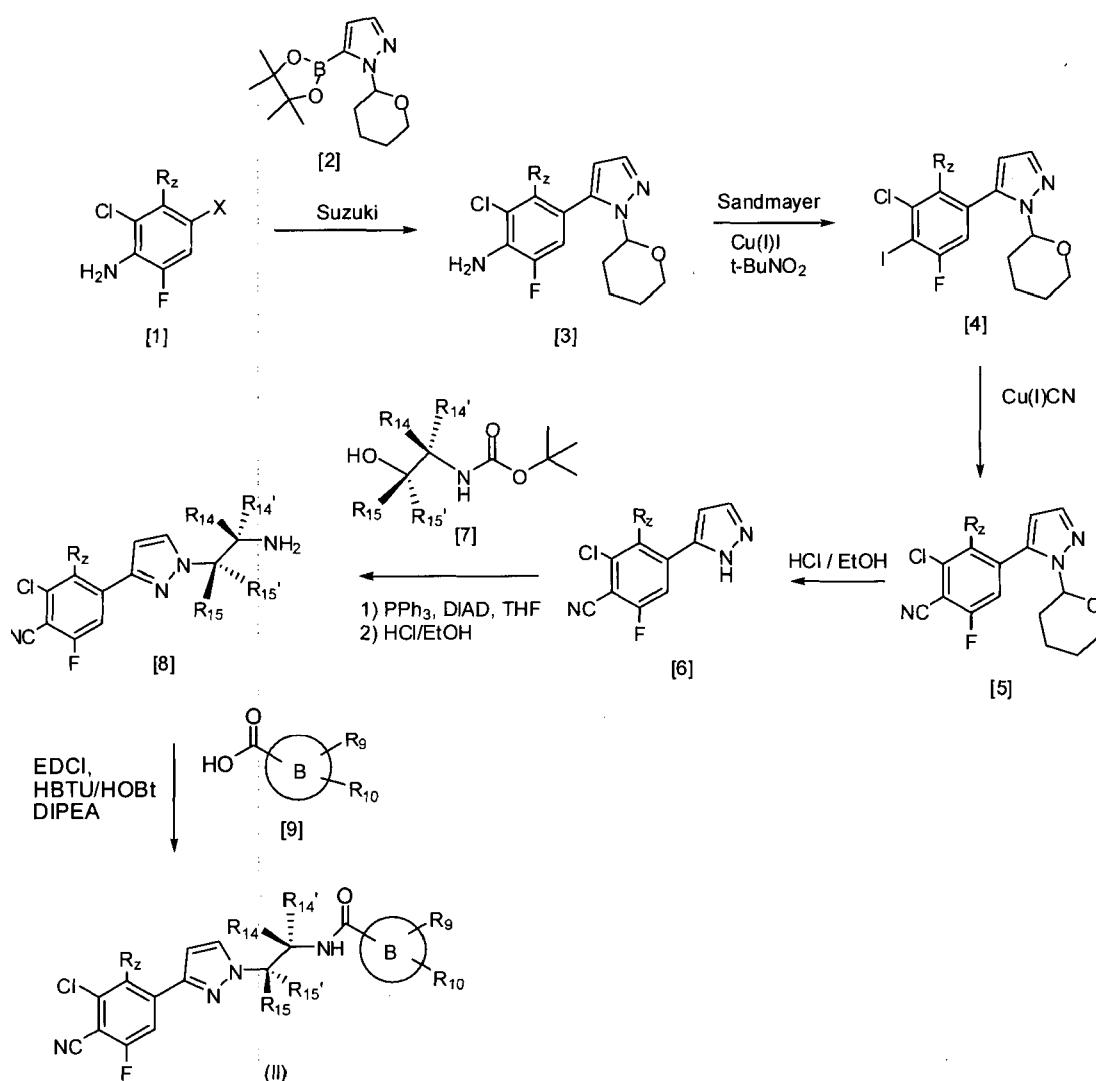
La presente invención proporciona además compuestos de fórmula (I) o (II) para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de estados dependientes del receptor de andrógenos (AR), que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Por ejemplo, el estado dependiente de AR que va a tratarse es cáncer, particularmente cáncer dependiente de AR tal como cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, alopecia androgénica y acné. Según una realización de la invención, el estado dependiente de AR que va a tratarse es cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC).

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula

(I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

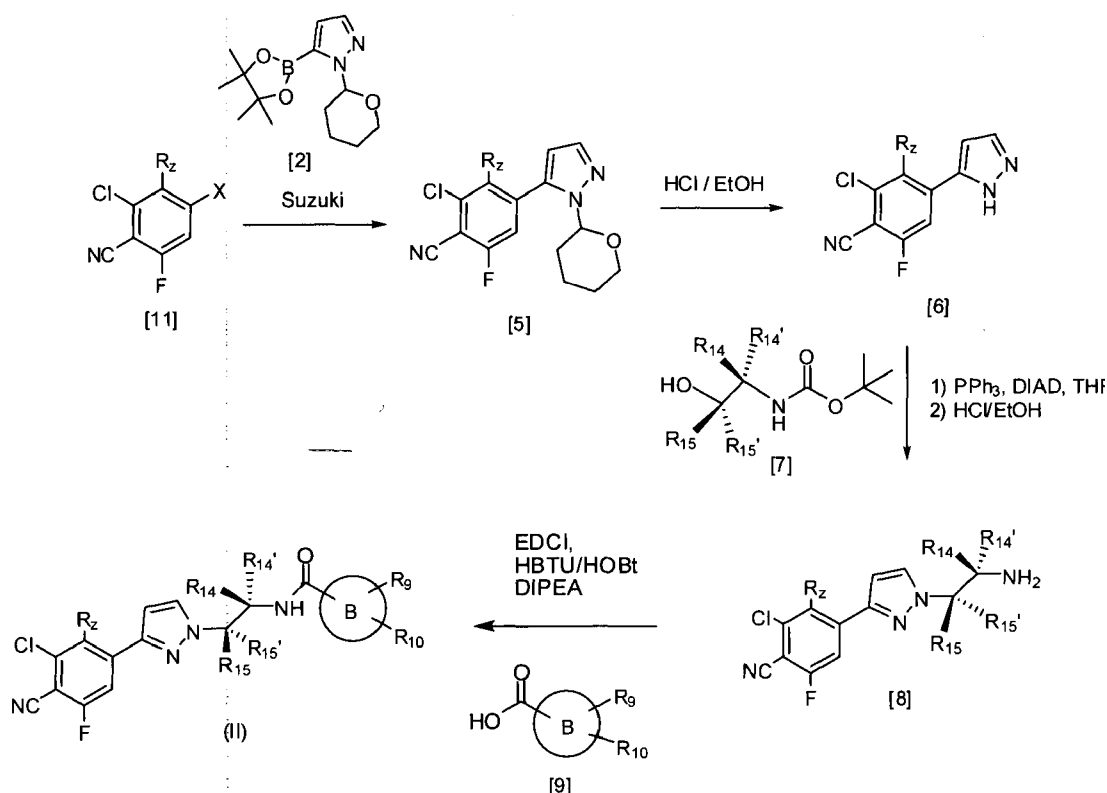
Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante una variedad de rutas de síntesis de manera análoga a los métodos conocidos en la bibliografía usando materiales de partida adecuados. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) o (II) según el esquema de reacción 1, en el que R_z , R_{14} , R_{14}' , R_{15} , R_{15}' , B, R_9 , y R_{10} son tal como se definieron anteriormente y X es un halógeno. Se muestra la preparación de compuestos de fórmula (II) en los esquemas 1 y 2, pero pueden prepararse compuestos de fórmula (I) de manera análoga siguiendo los métodos de los esquemas 1 y 2. Pueden prepararse enantiómeros o diastereómeros ópticamente activos de compuestos de fórmula (I) o (II), por ejemplo, usando materiales de partida ópticamente activos adecuados. De manera similar, pueden prepararse compuestos racémicos de fórmula (I) o (II) usando materiales de partida racémicos. Pueden obtenerse algunos compuestos incluidos en la fórmula (I) o (II) mediante conversión de los grupos funcionales de los otros compuestos de fórmula (I) o (II) obtenidos según el esquema 1, mediante etapas de reacción bien conocidas tales como oxidación, reducción, hidrólisis, acilación, alquilación, amidación, aminación y otras.



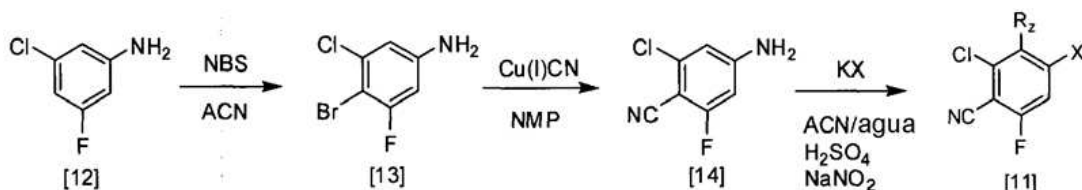
ESQUEMA 1

Alternativamente, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) o (II) según el esquema 2. R_z , R_{14} , R_{14}' , R_{15} , R_{15}' , B, R_9 , y R_{10} son tal como se definieron anteriormente y X es un halógeno.



ESQUEMA 2

El compuesto de partida [11] del esquema 2 puede prepararse de manera adecuada a partir de 3-cloro-5-fluoroanilina según el esquema 3, en el que X es un halógeno.



ESQUEMA 3

Otros materiales de partida de los esquemas anteriores están disponibles comercialmente o pueden prepararse según métodos conocidos.

Se conocen bien las sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sales de adición de ácido con ácidos tanto orgánicos como inorgánicos, en el campo de los productos farmacéuticos. Los ejemplos no limitativos de estas sales incluyen cloruros, bromuros, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos, formiatos, tartratos, maleatos, citratos, benzoatos, salicilatos y ascorbatos. Pueden prepararse ésteres farmacéuticamente aceptables, cuando sea aplicable, mediante métodos conocidos usando ácidos farmacéuticamente aceptables que son convencionales en el campo de los productos farmacéuticos y que conservan las propiedades farmacológicas de la forma libre. Los ejemplos no limitativos de estos ésteres incluyen ésteres de alcoholes alifáticos o aromáticos, por ejemplo ésteres metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, *sec*-butílico, *terc*-butílico. Los ésteres de fosfato y ésteres de carbonato también están dentro del alcance de la invención.

La definición de fórmula (I) o (II) anteriormente incluye todos los posibles isótopos y estereoisómeros de los compuestos, incluyendo isómeros geométricos, por ejemplo isómeros *Z* y *E* (isómeros *cis* y *trans*) e isómeros ópticos, por ejemplo diastereómeros y enantiómeros, y todos los ésteres de profármaco, por ejemplo ésteres de fosfato y ésteres de carbonato. Además, la invención incluye en su alcance tanto los isómeros individuales como cualquier mezcla de los mismos, por ejemplo mezclas racémicas.

En una realización, el término “isómero” pretende englobar los isómeros ópticos de los compuestos de la invención. Los expertos en la técnica apreciarán 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. Ha de entenderse que la presente invención engloba cualquier forma racémica u ópticamente activa, o mezclas de las mismas. En una realización, los compuestos de la invención son los isómeros (R) puros. En otra realización, los compuestos de la invención son los isómeros (S) puros. En otra realización, los compuestos de la invención son una mezcla de los isómeros (R) y (S). En otra realización, 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, según una realización de la invención, los compuestos de la invención son diastereómeros puros. Según otra realización de la invención, los compuestos de la invención son una mezcla de varios diastereómeros. Los isómeros individuales pueden obtenerse usando las formas isoméricas correspondientes del material de partida o pueden separarse tras la preparación del compuesto final según métodos de separación convencionales. Para la separación de los isómeros ópticos, por ejemplo enantiómeros o diastereómeros, a partir de la mezcla de los mismos, pueden usarse los métodos de resolución convencionales, por ejemplo cristalización fraccionada.

Los términos empleados en el presente documento tienen los siguientes significados:

El término “halo” o “halógeno”, tal como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo.

Los términos “alquilo C₁₋₇”, “alquilo C₂₋₇” y “alquilo C₄”, tal como se emplean en el presente documento tal cuales o como parte de otro grupo, se refieren a una cadena carbonada lineal o ramificada saturada que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, de 2 a 7 átomos de carbono y 4 átomos de carbono, respectivamente. Los 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, y similares.

El término “alqueno C₂₋₇”, tal como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a un radical de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, cadena que contiene al menos un doble enlace. Los ejemplos representativos de alqueno C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, butenilo, y similares.

El término “grupo de unión de alqueno C₁₋₇” significa una cadena de alquilo C₁₋₇ lineal o ramificada saturada que conecta dos grupos entre sí. Los ejemplos representativos del grupo de unión de alqueno C₁₋₇ son cadenas de metileno (-CH₂-) y etileno (-CH₂-CH₂-).

El término “cicloalquilo C₃₋₇”, tal como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico saturado que contiene de 3 a 7 carbonos. Los ejemplos representativos de cicloalquilo C₃₋₇ incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

El término “cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇”, tal como se emplea en el presente documento se refiere a un grupo cicloalquilo C₃₋₇, tal como se define en el presente documento, añadido al resto molecular original a través de un grupo alquilo C₁₋₇, tal como se define en el presente documento.

El término “hidroxilo”, tal como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -OH.

El término “ciano”, tal como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -CN.

El término “hidroxialquilo C₁₋₇”, tal como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo hidroxilo, tal como se define en el presente documento, añadido al resto molecular original a través de un grupo alquilo C₁₋₇, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo 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.

El término “haloalquilo C₁₋₇”, tal como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un halógeno, tal como se define en el presente documento, añadido al resto molecular original a través de un grupo alquilo C₁₋₇, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalquilo C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-cloroetilo, 3-bromopropilo, y similares.

El término “cianoalquilo C₁₋₇”, tal como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a al menos un grupo ciano, añadido al resto molecular original a través de un grupo alquilo C₁₋₇, tal como se

define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, cianometilo, 3-cianopropilo, y similares.

El término “alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇”, se refiere a un grupo alcoxilo C₁₋₇ tal como se define en el presente documento, añadido al resto molecular original a través de un grupo alquilo C₁₋₇, tal como se define en el presente documento.

- 5 El término “oxo” tal como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo (=O) unido como sustituyente.

El término “carboxilo”, tal como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -COOH.

- 10 El término “carbamoílo”, tal como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -(C=O)-NH₂.

El término “carbamoilalquilo C₁₋₇”, tal como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo carbamoílo añadido al resto molecular original a través de un grupo alquilo C₁₋₇.

El término “carboxialquilo C₁₋₇” empleado en el presente documento, se refiere a un grupo -COOH añadido al resto molecular original a través de un grupo alquilo C₁₋₇, tal como se define en el presente documento.

- 15 El término “alcoxycarbamoil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇” tal como se emplea en el presente documento, se refiere a un grupo -alquil C₁₋₇-(C=O)-NH-O-alquilo C₁₋₇ en el que alquilo C₁₋₇ es tal como se define en el presente documento.

El término “amino”, tal como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -NH₂.

- 20 El término “oxoalquilo C₁₋₇”, tal como se emplea en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₇ tal como se define en el presente documento que contiene un radical carbonilo en cualquier parte en una cadena de alquilo. Los ejemplos del mismo incluyen acetilo, propanoílo, isopropanoílo, butanoílo, sec-butanoílo, terc-butanoílo y pentanoílo.

- 25 El término “aminoalquilo C₁₋₇”, tal como se emplea en el presente documento, se refiere a al menos un grupo amino, tal como se define en el presente documento, añadido al resto molecular original a través de un grupo alquilo C₁₋₇, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de aminoalquilo C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a, aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo, 2,2-di-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-aminopropilo, 4-aminobutilo, 1-metil-1-aminoetilo, y similares.

- 30 El término “alquilamino C₁₋₇”, tal como se emplea en el presente documento tal cual o como parte de otro grupo, se refiere a uno o dos grupo(s) alquilo C₁₋₇, tal como se definen en el presente documento, añadidos al resto molecular original a través de un grupo amino, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilamino C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, y similares.

- 35 El término “alquilamino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇”, tal como se emplea en el presente documento, se refiere a un grupo alquilamino C₁₋₇, tal como se define en el presente documento, añadido al resto molecular original a través de un grupo alquilo C₁₋₇, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilamino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a, *N,N*-dimetilaminometilo, *N,N*-di-etilaminometilo, *N*-metilaminoetilo, *N*-metilaminopropilo, *N*-etil-*N*-metilaminometilo, y similares.

- 40 El término “hidroxialquilamino C₁₋₇”, tal como se emplea en el presente documento, se refiere a al menos un grupo hidroxilo añadido al resto molecular original a través de un grupo alquilamino C₁₋₇, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilamino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a, *N*-hidroximetilamino, *N*-etil-*N*-hidroximetilamino, y similares.

- 45 El término “alcoxi C₁₋₇-alquilamino C₁₋₇”, tal como se emplea en el presente documento se refiere a al menos un grupo alcoxilo C₁₋₇ añadido al resto molecular original a través de un grupo alquilamino C₁₋₇, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, *N*-etoximetilamino, *N*-etil-*N*-metoximetilamino y similares.

El término “hidroxialquilamino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇”, tal como se emplea en el presente documento, se refiere a un grupo hidroxialquilamino C₁₋₇, tal como se define en el presente documento, añadido al resto molecular original a través de un grupo alquilo C₁₋₇, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilamino

C₁₋₇-alquilo C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a, *N*-hidroximetilaminoetilo, *N*-etil-*N*-hidroximetilaminometilo, y similares.

El término "alcoxi C₁₋₇ alquilo C₁₋₇", tal como se emplea en el presente documento, se refiere a al menos un grupo alcoxilo C₁₋₇, tal como se define en el presente documento, añadido al resto molecular original a través de un grupo alquilo C₁₋₇, tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇ incluyen, pero no se limitan a metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxietilo, 3,3-dimetoxipropilo, 2,4-dimetoxibutilo y similares.

El término "iminoalquilo C₁₋₇", tal como se emplea en el presente documento, se refiere a al menos un grupo imino (=NH) añadido al resto molecular original a través de un grupo alquilo C₁₋₇, tal como se define en el presente documento.

El término "hidroxiiminoalquilo C₁₋₇", tal como se emplea en el presente documento, se refiere a un grupo =N-OH añadido al resto molecular original a través de un grupo alquilo C₁₋₇, tal como se define en el presente documento.

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

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

El término "anillo heterocíclico de 5-12 miembros" tal como se emplea en el presente documento, se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente saturado o aromático con de 5 a 12 átomos de anillo, de los que 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 de pirazolilo, piridinilo, isoxazolilo, imidazolilo, furanilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirazinilo, indazolilo, pirazolo[1,5-*a*]pirimidinilo, isoxazolilo y tiazolilo y similares.

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

El término "opcionalmente sustituido" tal como se usa en el presente documento en relación con diversos residuos se refiere a sustituyentes de halógeno, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxilo, amino, haloalquilo C₁₋₇, hidroalquilo C₁₋₇, alcoxilo C₁₋₇, oxoalquilo C₁₋₇, alquilamino C₁₋₇, aminoalquilo C₁₋₇, metilsulfonilo, nitro, ciano o tiol. Sustituyentes preferidos son sustituyentes de halógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, hidroalquilo C₁₋₇, oxoalquilo C₁₋₇. Los grupos "opcionalmente sustituidos" pueden contener de 1 a 3, preferiblemente 1 ó 2, lo más preferiblemente 1 de los sustituyentes mencionados anteriormente.

Los ejemplos de compuestos preferidos de fórmula (I) o (II) incluyen

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;

(S)-N-((3-(3-cloro-4-ciano-2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)oxazol-5-carboxamida;

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-6-cianoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida;

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirimidin-2-carboxamida;

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5,7-dimetilimidazo[1,2-*c*]pirimidin-2-carboxamida;

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

carboxamida;

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-2-carboxamida;

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1,6-dihidropirrol[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

5 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxamida;

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-6-nitroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida;

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida;

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

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

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

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

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1'-metil-1'H-1,4'-bipirazol-3-carboxamida;

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H,2'H-3,3'-bipirazol-5-carboxamida;

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

20 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3,3'-bipiridin-6-carboxamida;

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-6-(3,3-dimetilureido)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida;

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-6-(metilsulfonamido)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida;

25 N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-idroxi-2-metilpropil)isoxazol-3-carboxamida;

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida;

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida;

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

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

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

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-N5-ciclopropilisoxazol-3,5-dicarboxamida;

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

35 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-(2-metilprop-1-enil)-1H-pirazol-3-carboxamida;

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

- N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-hidroxietil)-1H-imidazol-4-carboxamida ;
- (S)-2-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;
- 5 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-2-ciclopropil-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- (S)-N⁴-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-imidazol-2,4-dicarboxamida:
- ácido 4-(1-(3-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoil)-1H-pirazol-5-il)etoxi)-4-oxobutanoico;
- 10 (S)-5-cloro-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)pirazin-2-carboxamida;
- N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-((S)-2-hidroxipropil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- (S)-1-butil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 15 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1'-metil-1'H-1,4'-bipirazol-3-carboxamida;
- N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-((R)-2-hidroxipropil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- (S)-2-bromo-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;
- N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-hidroxi-2-metilpropil)isoxazol-3-carboxamida;
- 20 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-(2-cianoetil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-(1-cianoetil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-(2-metilprop-1-enil)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-ciclo-propil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 25 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;
- N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-hidroxietil)-1H-imidazol-4-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-iso-propil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- (S)-2-butil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- 30 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-ciclopropil-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;

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

(S)-N-(1-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-hidroxipropan-2-il)oxazol-4-carboxamida y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos adicionales de compuestos preferidos de fórmula (I) o (II) incluyen

- 5 (S)-N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)oxazol-4-carboxamida;
(R)-N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)oxazol-4-carboxamida;
(R)-N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;
(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida;
(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-carboxamida;
- 10 N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-((S)-1-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-((R)-1-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
- 15 (S)-N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-3-(2-hidroxipropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(2-hidroxipropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-carboxamida;
(S)-N⁴-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-N²,N²-dimetil-1H-imidazol-2,4-dicarboxamida;
- 20 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-etoxipropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;
N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-etoxietil)-1H-imidazol-4-carboxamida;
(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-etoxipropan-2-il)oxazol-4-carboxamida;
- 25 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(2-hidroxil-2-metilpropil)-1H-pirazol-3-carboxamida

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 30 Pueden administrarse compuestos de la invención a un paciente en cantidades terapéuticamente eficaces que oscilan habitualmente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5000 mg, preferiblemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2000 mg, al día dependiendo de la edad, el peso, el grupo étnico, el estado del paciente, el estado que va a tratarse, la vía de administración y el modulador de andrógenos (AR) usado. Los compuestos de la invención pueden formularse en formas de dosificación usando los principios conocidos en la técnica. Puede administrarse a un paciente tal cual o en combinación con excipientes farmacéuticos adecuados en forma de comprimidos, gránulos, cápsulas, supositorios, emulsiones, suspensiones o disoluciones. La elección de componentes adecuados para la composición es rutinaria para los expertos habituales en la técnica. Resulta
- 35 evidente que también pueden usarse portadores, disolventes, componentes formadores de gel, componentes formadores de dispersión, antioxidantes, colorantes, edulcorantes, compuestos humectantes y otros componentes adecuados usados normalmente en este campo de la tecnología. Las composiciones que contienen el compuesto activo pueden administrarse por vía enteral o por vía parenteral, siendo la vía oral la manera preferida. El contenido del compuesto activo en la composición es de desde aproximadamente el 0,5 hasta el 100%, preferiblemente de
- 40 desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 85%, en peso de la composición total.

Los compuestos de la invención pueden administrarse al sujeto como el único principio activo o en combinación con

uno o más de otros principios activos adecuados para el tratamiento o la prevención de un estado dependiente de AR, por ejemplo cáncer dependiente de AR tal como cáncer de próstata, y otras enfermedades en las que se desea el antagonismo de AR.

- 5 La presente invención se explicará en más detalle mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos se pretenden únicamente para fines ilustrativos y no limitan el alcance de la invención definido en las reivindicaciones.

Ejemplos:

Se prepararon los productos finales de los siguientes ejemplos como una mezcla de diastereómeros a menos que se indique de otro modo.

Ejemplo 1.

- 10 (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

a) 4-Bromo-2-cloro-3,6-difluoroanilina

- Se disolvió 2-cloro-3,6-difluoroanilina (18,34 mmol, 3 g) en ACN y se enfrió hasta 0°C con un baño de hielo. Se añadió disolución de N-bromosuccinimida (18,34 mmol, 3,26 g) disuelta en ACN usando un embudo de goteo manteniendo la temperatura interna de la mezcla de reacción por debajo de 5°C. Tras la adición, se agitó la mezcla durante 15 min dejando que la temperatura se elevase lentamente hasta la temperatura ambiental. Se diluyó la mezcla de reacción con NaHSO₃ ac. al 10%, se agitó durante 10 min y se evaporó hasta 1/3 del volumen original. Se diluyó el residuo con agua y se extrajo dos veces con exceso de acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto con cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 4,087 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5,97 (s, 2H), 7,42-7,52 (m, 1H).

- 20 b) 2-Cloro-3,6-difluoro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-anilina

- Se disolvieron 4-bromo-2-cloro-3,6-difluoroanilina (12,37 mmol, 3 g) y éster de pinacol del ácido 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico (12,37 mmol, 3,44 g) en DME. Se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,619 mmol, 0,434 g) y carbonato de sodio, disolución 2 M (12,37 mmol, 1,311 g). Se puso a reflujo la mezcla de reacción a 80°C durante 4 h y se continuó con la agitación a 50°C durante la noche. Se evaporó el disolvente y se extrajo el residuo tres veces con EtOAc. Se lavaron con agua y salmuera las fases orgánicas combinadas. Se secaron las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 1,935 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄): δ 1,49-1,79 (m, 2H), 1,80-1,88 (m, 1H), 1,93-2,19 (m, 2H), 2,33-2,47 (m, 1H), 3,47-3,77 (m, 1H), 3,96-4,07 (m, 1H), 5,09-5,43 (m, 1H), 6,30-6,39 (m, 1H), 7,04-7,13 (m, 1H), 7,50-7,63 (m, 1H).

- 30 c) 5-(3-Cloro-2,5-difluoro-4-yodofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

- Se agitaron yoduro de cobre (I) (7,43 mmol, 1,415 g) y nitrito de *tert*-butilo (10,40 mmol, 1,073 g) en ACN. Se calentó la mezcla hasta 75°C. Se añadió gota a gota 2-cloro-3,6-di-fluoro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)anilina (6,17 mmol, 1,935 g) disuelta en ACN durante 20 min. Se agitó la mezcla resultante durante 6 h a 75°C. Se enfrió la mezcla hasta T.A. y se añadió disolución de tiosulfato de sodio acuoso. Se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,716 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,48-1,74 (m, 3H), 1,81-2,02 (m, 2H), 2,30-2,44 (m, 1H), 3,47-3,58 (m, 1H), 3,86-3,96 (m, 1H), 5,28 (dd, 1H), 6,60-6,65 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 1H), 7,69-7,72 (m, 1H).

d) 2-Cloro-3,6-difluoro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-benzonitrilo

- 40 Se suspendieron 5-(3-cloro-2,5-difluoro-4-yodofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (1,686 mmol, 0,716 g) y cianuro de cobre (I) (1,686 mmol, 0,151 g) en NMP. Se agitó la mezcla resultante a 170°C durante 7 h. Se extinguió la reacción vertiendo la mezcla sobre disolución de amoníaco al 12% y se agitó durante 20 min. Se filtró el precipitado formado y se lavó con agua. Se obtuvieron 0,276 g del producto del título. Identificación tras la siguiente etapa debido a la baja solubilidad del producto.

- 45 e) 2-Cloro-3,6-difluoro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo

Se agitó 2-cloro-3,6-difluoro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-benzonitrilo (0,853 mmol, 0,276 g) en etanol. Se añadió lentamente disolución de HCl al 10%/EtOH (5 ml). Se agitó la mezcla resultante a T.A. durante la noche. Se neutralizó la mezcla de reacción con NaHCO₃ y se extrajo dos veces con EtOAc. Se lavaron con agua las

fases orgánicas combinadas, se secaron, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron 0,219 g del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6,86 (sa, 1H), 7,88-8,10 (m, 2H), 13,57 (sa, 1H).

f) (S)-4-(1-(2-Aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3,6-difluorobenzo-nitrilo

5 Se disolvió 2-cloro-3,6-difluoro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (0,835 mmol, 0,2 g) en THF bajo atmósfera de nitrógeno. Se disolvieron (S)-(1-hidroxiopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,835 mmol, 0,146 g) y trifenilfosfina (1,252 mmol, 0,328 g) en THF y se añadieron a la mezcla anterior. Se enfrió la mezcla resultante hasta 0°C. Se añadió azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (1,252 mmol, 0,288 g) en pequeñas porciones y se agitó en condiciones frías durante 10 min. Se calentó el matraz hasta T.A. y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en etanol y se añadió lentamente disolución de HCl al 10% (g)/EtOH (15 ml). Se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo dos veces con DCM. Se lavaron con agua las 10 fases orgánicas combinadas. Se combinaron las fases acuosas y se ajustó el pH a 12 con NaOH 2 M. Se extrajo la fase acuosa tres veces con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron 0,167 g del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,17 (d, 3H), 1,31 (sa, 2H), 3,53 (sa, 1H), 3,88-4,04 (m, 1H), 4,09-4,26 (m, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H).

15 g) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

Se disolvió ácido 2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (0,202 mmol, 0,026 g) en DMF (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron EDCI (0,202 mmol, 0,039 g), DIPEA (0,270 mmol, 0,035 g) y HBTU (0,034 mmol, 0,013 g) y se agitó la mezcla resultante durante 20 min a T.A. Se añadió (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3,6-difluorobenzo-nitrilo (0,135 mmol, 0,04 g) disuelto en DMF (2 ml) y se agitó la mezcla resultante a T.A. durante 3 días. 20 Se diluyó la mezcla con agua y EtOAc, se lavó con Na_2CO_3 2 M, agua y salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,0324 g del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ ppm 1,23 (d, 3H), 2,38 (s, 3H), 4,28-4,47 (m, 2H), 4,48-4,58 (m, 1H), 6,77-6,82 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,83-7,96 (m, 1H).

Ejemplo 2.

25 (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)oxazol-5-carboxamida

a) 2-Clorooxazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió 2-aminooxazol-4-carboxilato de etilo (20 g, 128 mmol) a una disolución de cloruro cúprico (32,8 g, 192 mmol) y nitrito de *t*-butilo (23 ml, 192 mmol) en ACN (500 ml) a 80°C y se puso a reflujo la mezcla resultante 30 durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción y se trató con HCl concentrado y se extrajo con EtOAc. Se purificó el producto con cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 10,5 g. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 1,36 (t, 3H), 4,39 (q, 2H), 8,47 (s, 1H).

b) 2-(1-Etoxivinil)oxazol-4-carboxilato de etilo

Se preparó 2-(1-etoxivinil)oxazol-4-carboxilato de etilo usando el procedimiento descrito en el ejemplo 33(a), 35 partiendo de 2-clorooxazol-4-carboxilato de etilo (10,5 g, 59,8 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estannano (24 ml, 65,8 mmol). Se purificó el producto con cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 10,3 g. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; CDCl_3): δ ppm 1,23-1,46 (m, 6H), 3,94-3,99 (m, 2H), 4,36-4,42 (m, 2H), 4,8 (d, 1H), 5,33 (s, 1H), 8,19 (s, 1H).

c) 2-Acetiloxazol-4-carboxilato de etilo

Se preparó 2-acetiloxazol-4-carboxilato de etilo usando el procedimiento descrito en el ejemplo 33(b), partiendo de 40 2-(1-etoxivinil)oxazol-4-carboxilato de etilo (10,3 g, 48,8 mmol). Rendimiento de 7,0 g. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 1,46 (t, 3H), 2,73 (s, 3H), 4,41 (q, 2H), 8,34 (s, 1H).

d) 2-(2-Hidroxiopropan-2-il)oxazol-4-carboxilato de etilo

En un matraz que contenía una disolución de 2-acetiloxazol-4-carboxilato de etilo (2,0 g, 10,9 mmol) en THF (50 ml), 45 se añadió disolución 3 M de MeMgI en éter (5,0 ml, 13,11 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a T.A. durante 5 h. Se extinguió la mezcla con disolución acuosa de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Se concentró la fase orgánica y se purificó con cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 1,0 g. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 1,59 (s, 3H), 1,66 (s, 6H), 2,70 (s, 1H), 4,39 (q, 2H), 8,17 (s, 1H).

e) Ácido 2-(2-hidroxiopropan-2-il)oxazol-4-carboxílico

Se preparó ácido 2-(2-hidroxipropan-2-il)oxazol-4-carboxílico usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(d) partiendo de 2-(2-hidroxipropan-2-il)oxazol-4-carboxilato de etilo (1,0 g, 5,02 mmol). Rendimiento de 500 mg. ^1H -RMN (400 MHz; DMSO- d_6): δ 1,50 (s, 6H), 5,67 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 12,98 (s, 1H).

f) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-2-(2-hidroxipropan-2-il)oxazol-5-carboxamida

Se disolvió ácido 2-(2-hidroxipropan-2-il)oxazol-4-carboxílico (0,514 mmol, 0,088 g) en DMF (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron EDCI (0,514 mmol, 0,098 g), DIPEA (0,856 mmol, 0,111 g) y HOBt (0,214 mmol, 0,029 g) y se agitó la mezcla resultante durante 20 min a T.A. Se añadió (S)-4-(1-(2-amino-propil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3,6-difluorobenzonitrilo (0,428 mmol, 0,127 g) disuelto en DMF (5 ml) y se agitó la mezcla resultante a T.A. durante 3 días. Se diluyó la mezcla con agua y EtOAc, se lavó con Na_2CO_3 2 M, agua y salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,059 g del compuesto del título. ^1H -RMN (400 MHz, MeOH- d_4): δ 1,26 (d, 3H), 1,61 (s, 6H), 4,34-4,46 (m, 2H), 4,54-4,63 (m, 1H), 6,78-6,82 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,87-7,93 (m, 1H), 8,24 (s, 1H).

Ejemplo 3.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida

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

Se disolvió 3-cloro-5-fluoroanilina (2061 mmol, 300 g) en ACN (3000 ml) y se enfrió la disolución hasta 0°C. Se añadió NBS (2061 mmol, 367 g) a la mezcla de reacción en pequeñas porciones manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se agitó la mezcla de reacción a $10 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 3,5 h. Se añadió NaHSO_3 acuoso al 10% y se concentró a vacío la mezcla de reacción para eliminar los disolventes orgánicos. Se añadieron agua y DCM, se agitó durante 15 min y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM. Se lavaron con agua las fases orgánicas combinadas. Se evaporó la fase orgánica. Se añadió 2-propanol al residuo y se destiló hasta que la temperatura de vapor fue de 80°C. Se añadió agua y se mantuvo la temperatura a $40 \pm 10^\circ\text{C}$. Se enfrió la mezcla hasta 5°C y se agitó durante 4 h. Se retiró el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío. Se obtuvieron 440,7 g del compuesto del título. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 5,87 (s, 2H), 6,42-6,49 (m, 1H), 6,62-6,66 (m, 1H).

b) 4-Amino-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo

Se añadieron 4-bromo-3-cloro-5-fluoroanilina (980 mmol, 220 g), cianuro de cobre (I) (980 mmol, 88 g) y NMP (1000 ml) al matraz de reacción, se calentó hasta 160°C y se agitó durante 3 h para que se completase la reacción. Se enfrió la mezcla de reacción hasta T.A. Se añadieron agua y disolución de amoníaco al 25% manteniendo la mezcla a T.A. Se agitó la mezcla durante la noche y se separó mediante filtración el precipitado formado y se lavó con agua. Se secó a vacío el precipitado filtrado dando 117,7 g del compuesto del título. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6,41-6,47 (m, 1H), 6,58-6,62 (m, 1H), 6,86 (sa, 2H).

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

Se disolvió 4-amino-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (293 mmol, 50 g) en ACN (1550 ml) y agua (460 ml). Se añadió cuidadosamente ácido sulfúrico (879 mmol, 46,9 ml). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C. Se añadió lentamente nitrito de sodio (322 mmol, 22,25 g) disuelto en agua (150 ml) manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 10°C. Después de eso, se añadió lentamente yoduro de potasio (586 mmol, 97 g) disuelto en 150 ml de agua a la vez que se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 10°C. Se permitió que la mezcla de reacción se calentase hasta T.A. y se agitó durante la noche a T.A. Se separaron las fases y se evaporó la fase orgánica. Se añadió acetato de etilo al residuo de evaporación y se lavó tres veces con NaHSO_3 acuoso al 10%. Se evaporó la fase orgánica y se disolvió el residuo en DCM. Se añadieron 5 g de carbono activo y se agitó durante 2 h. Se filtró la mezcla a través de una capa de Celite y se lavó con DCM. Se evaporó la fase de DCM y se añadieron heptanos al residuo. Se calentó la mezcla hasta 60°C y se agitó durante 2 h. Se separaron las fases de aceite y heptanos mediante decantación. Se evaporó la fase de heptanos y se obtuvieron 39,6 g del compuesto del título. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,06-8,10 (m, 1H), 8,10-8,11 (m, 1H).

d) 2-Cloro-6-fluoro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzo-nitrilo

Se añadieron 2-cloro-6-fluoro-4-yodobenzonitrilo (291 mmol, 82 g), THF (800 ml) y éster de pinacol del ácido 1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico (350 mmol, 97 g) a un matraz y se agitó. Se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (14,57 mmol, 10,22 g), carbonato de sodio (699 mmol, 74,1 g) y agua (350 ml). Se calentó la mezcla resultante hasta 60°C y se agitó durante 2 h. Se evaporaron los disolventes. Se añadió agua y se

dejó agitar la mezcla durante la noche. Se añadieron EtOAc y agua y se retiraron los precipitados insolubles mediante filtración. Se separó la fase orgánica del filtrado y se extrajo la fase acuosa con más cantidad de EtOAc. Se evaporaron las fases orgánicas combinadas y se combinó el residuo con el sólido filtrado previamente. Se suspendieron los sólidos recogidos en EtOH y agua. Se calentó la mezcla hasta el punto de ebullición, se permitió que se enfriase hasta T.A. y se agitó durante una hora a la temperatura ambiental. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se agitó durante otra hora. Se lavó el precipitado con una pequeña cantidad de agua/EtOH 1:1 frío. Se secaron a vacío los sólidos filtrados. Se obtuvieron 91,2 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,50-1,70 (m, 3H), 1,79-1,89 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 1H), 2,30-2,44 (m, 1H), 3,56-3,67 (m, 1H), 3,93-4,02 (m, 1H), 5,36 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,80-7,83 (m, 1H).

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

Se mezclaron 2-cloro-6-fluoro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (298 mmol, 91 g) y HCl al 10%/EtOH (339 ml) en un matraz bajo atmósfera de nitrógeno. Se puso a reflujo la mezcla resultante durante 5 h, tiempo durante el cual se añadieron 113 ml de HCl al 10%/EtOH. Se enfrió la mezcla hasta T.A. y se agitó durante la noche. A la mañana siguiente se añadieron 40 ml de HCl al 10%/EtOH y se puso a reflujo la mezcla durante 3,5 h, se enfrió hasta 0°C y se agitó durante una hora. Se retiró el precipitado mediante filtración y se secó a vacío. Se evaporó la mitad de los disolventes en el filtrado y se agitó la mezcla restante a 0°C durante 3 h. Se retiraron de nuevo los precipitados mediante filtración y se secaron a vacío. Se combinaron los sólidos recogidos proporcionando 51,8 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,06 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,03-8,07 (m, 1H).

20 f) 2-Cloro-6-fluoro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo

Se disolvió clorhidrato de 2-cloro-6-fluoro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (201 mmol, 51,8 g) en THF (510 ml). Se añadió hidróxido de sodio al 50% (401 mmol, 32,1 g) y se agitó la mezcla resultante a T.A. durante 3 h. Se evaporaron casi todos los disolventes y se añadió agua al residuo. Se agitó la mezcla durante la noche a T.A. Se retiró el precipitado mediante filtración, se lavó el sólido dos veces con agua. Se secó a vacío el sólido. Se obtuvieron 35,8 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,05 (d, 1H), 7,88-7,97 (m, 2H), 8,02-8,07 (m, 1H), 13,37 (sa, 1H).

g) (S)-4-(1-(2-Aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo

Se mezclaron (S)-(1-hidroxipropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (259 mmol, 45,4 g) y trifenilfosfina (259 mmol, 68,0 g) en EtOAc seco (380 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió 2-cloro-6-fluoro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (130 mmol, 35,9 g) y se agitó la mezcla resultante durante 10 min. Se añadió lentamente DIAD (259 mmol, 52,4 g) a la vez que se mantenía la temperatura entre 15-25°C con un baño de hielo. Tras la adición, se permitió que se calentase la mezcla hasta T.A. y se agitó durante 4 h. Se añadieron agua y HCl concentrado (1296 mmol, 106 ml) a la mezcla y se agitó durante 6 días, tiempo durante el cual se añadió más cantidad de HCl (107 ml en total). Se añadieron agua y DCM y se agitó la mezcla durante un rato antes de separarse las fases. Se extrajo la fase orgánica dos veces con agua. Se combinaron las fases acuosas y se lavaron dos veces con DCM. Se añadió DCM a la fase acuosa y se ajustó el pH de la fase acuosa a 12,5 con NaOH al 50%. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa una vez más con DCM. Se combinaron las fases de DCM y se lavaron una vez con agua. Se evaporó la fase de DCM separada y se secó a vacío. Se obtuvieron 24,0 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,96 (d, 3H), 1,18 (sa, 2H), 3,19-3,29 (m, 1H), 3,97-4,08 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,85-7,92 (m, 2H), 7,98-8,02 (m, 1H).

h) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida ORM-19702

Se disolvieron ácido 6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (0,770 mmol, 0,144 g), HOBt (0,770 mmol, 0,104 g) y DIPEA (1,539 mmol, 0,199 g) en DCM (5 ml) y DMF (1 ml). Se añadió EDCI (0,770 mmol, 0,148 g) y se agitó la mezcla resultante durante 10 min a T.A. Se añadió (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0,592 mmol, 0,22 g) disuelto en una pequeña cantidad de DCM y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a T.A. Se diluyó la mezcla con DCM, se lavó con Na₂CO₃ 1 M y agua. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante trituración en ACN. Se obtuvieron 0,054 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,15 (d, 3H), 4,31-4,45 (m, 2H), 4,46-4,57 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,86-7,92 (m, 2H), 7,93-7,96 (m, 1H), 8,35-8,37 (m, 1H), 8,69 (d, 1H), 9,34-9,37 (m, 1H).

Ejemplo 4.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxamida

a) 7-Oxo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo

Se suspendieron 2-amino-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (6,45 mmol, 1 g) y trietilamina (10,04 mmol, 1,016 g) en ACN seco (30 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de acrilóilo (9,67 mmol, 0,875 g) disuelto en ACN seco (4 ml). Se calentó lentamente la mezcla resultante hasta T.A. y se calentó posteriormente hasta 50°C durante 16 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,358 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (t, 3H), 2,92 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,37 (q, 2H), 7,40 (s, 1H), 8,78 (sa, 1H).

b) Ácido 7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico

Se disolvió 7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxilato de etilo (1,711 mmol, 0,358 g) en etanol (5 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente disolución 1 N de NaOH (5 ml). Se calentó la mezcla resultante hasta 60°C durante 1,5 h. Se evaporó el etanol, se diluyó el residuo con *tert*-butil metil éter y se acidificó con disolución de HCl 2 N en condiciones frías. Se agitó la mezcla durante la noche. Se añadió DCM y agua y se filtró el precipitado. Se separaron las fases en el filtrado y se evaporó la fase acuosa. Se combinaron el residuo del agua y el precipitado. Se obtuvieron 0,592 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,73 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 7,58 (s, 1H), 11,09 (sa, 1H).

c) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxamida

Se disolvió ácido 7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico (1,513 mmol, 0,274 g) en DMF (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron EDCI (1,891 mmol, 0,362 g), DIPEA (3,78 mmol, 0,489 g) y HOBt (1,891 mmol, 0,255 g) y se agitó la mezcla resultante durante 20 min a T.A. Se añadió (S)-4-(1-(2-Aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (1,260 mmol, 0,351 g) disuelto en DMF (5 ml) y se agitó la mezcla resultante a T.A. durante 2 días. Se diluyó la mezcla con agua y EtOAc, se lavó con Na₂CO₃ 2 M, agua y salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,0089 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,28 (d, 3H), 2,89 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,33-4,39 (m, 2H), 4,54-4,65 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,83 (d, 1H).

Ejemplo 5.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

a) 3-Isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo

Se disolvió (E)-N'-hidroxiisobutirimidamida (27,6 mmol, 2,82 g) en piridina (10 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de etiloxalilo (35,9 mmol, 4,90 g) a la mezcla anterior y se agitó durante 10 min a 0°C, se calentó hasta T.A. y después se calentó hasta 70°C durante 1,5 h. Se vertió la mezcla a hielo-agua fría. Se extrajo el residuo dos veces con *t*-butil metil éter y agua. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 1,919 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,39 (d, 6H), 1,47 (t, 3H), 3,14-3,28 (m, 1H), 4,54 (q, 2H).

b) Ácido 3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico

Se disolvió 3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (10,42 mmol, 1,919 g) en EtOH (20 ml). Se disolvieron gránulos de hidróxido de sodio (12,50 mmol, 0,500 g) en agua fría (10 ml) y se añadió lentamente la disolución. Se calentó la disolución resultante a 60°C durante 1,5 h. Se eliminó el EtOH a vacío. Se diluyó el residuo con *tert*-butil metil éter. Se acidificó la mezcla en condiciones frías mediante la adición de disolución de HCl 2 N. Se agitó la mezcla durante la noche y se lavó con DCM. Se evaporó la fase acuosa precipitando el producto. Se obtuvieron 1,673 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ 1,33 (d, 6H), 3,10-3,25 (m, 1H).

c) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

Se disolvió ácido 3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico (1,281 mmol, 0,2 g) en DMF (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron EDCI (1,601 mmol, 0,307 g), DIPEA (3,20 mmol, 0,414 g) y HOBt (1,601 mmol, 0,216 g) y se agitó la mezcla resultante durante 20 min a T.A. Se añadió (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (1,067 mmol, 0,298 g) disuelto en DMF (5 ml) y se agitó la mezcla resultante a T.A. durante 2 días. Se diluyó la mezcla con agua y EtOAc, se lavó con Na₂CO₃ 2 M, agua y salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,0056 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,25 (d, 3H), 1,38 (d, 6H), 3,11-3,26 (m, 1H), 4,26-

4,35 (m, 1H), 4,41-4,50 (m, 1H), 4,55-4,67 (m, 1H), 6,65-6,69 (m, 1H), 7,54-7,57 (m, 1H), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,74-7,77 (m, 1H), 8,39 (d, 1H).

Ejemplo 6.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5,7-dimetilimidazo[1,2-c]pirimidin-2-carboxamida

a) 5,7-Dimetilimidazo[1,2-c]pirimidin-2-carboxilato de etilo

Se mezcló 4-amino-2,6-dimetilpirimidina (16,24 mmol, 2 g) con etanol (30 ml) y se agitó bien. Se añadió bromopiruvato de etilo (20,30 mmol, 3,96 g) en pequeñas porciones. Se puso a reflujo la mezcla resultante durante 5,5 h y se agitó a T.A. durante la noche. Se evaporó el disolvente, se añadió DCM y se lavó con Na₂HCO₃. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida y trituración en EtOAc/heptano, respectivamente. Se obtuvieron 0,287 g del producto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,33 (t, 3H), 2,42 (d, 3H), 2,80 (s, 3H), 4,33 (q, 2H), 7,32 (s, 1H), 8,50 (d, 1H).

b) Ácido 5,7-dimetilimidazo[1,2-c]pirimidin-2-carboxílico

Se disolvió 5,7-dimetilimidazo[1,2-c]pirimidin-2-carboxilato de etilo (1,268 mmol, 0,278 g) en etanol (10 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió disolución de NaOH 2 M a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 min y durante una hora a T.A. Se evaporó el disolvente y se añadió agua al residuo. Se acidificó la fase acuosa con HCl 1 M y se extrajo tres veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron 0,292 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,46 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 7,39 (s, 1H), 8,57 (s, 1H).

c) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5,7-dimetilimidazo[1,2-c]pirimidin-2-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido 5,7-dimetilimidazo[1,2-c]pirimidin-2-carboxílico (0,753 mmol, 0,144 g) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluoro-benzonitrilo (0,538 mmol, 0,2 g). Se usó DMF (6 ml) como disolvente y se usó HBTU (0,054 mmol, 0,020 g) en vez de HOBt. Se purificó el producto en bruto mediante trituración en ACN. Se obtuvieron 0,045 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (d, 3H), 2,53-2,56 (m, 3H), 2,82 (s, 3H), 4,30 (dd, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,60-4,72 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,75-7,83 (m, 2H), 8,00-8,06 (m, 1H), 8,27 (d, 1H).

Ejemplo 7.

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

a) Ácido 5-(bromometil)isoxazol-3-carboxílico

Se disolvieron 5-(bromometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (4,27 mmol, 1 g) e hidróxido de litio (10,68 mmol, 0,256 g) en THF (6,5 ml) y agua (6,5 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 30 min a T.A. Se ajustó el pH a 4 con HCl 1 M y se diluyó con agua. Se extrajo la mezcla tres veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron 0,543 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,88 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 14,09 (sa, 1H).

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

Se disolvió ácido 5-(bromometil)isoxazol-3-carboxílico (0,718 mmol, 0,148 g) en DCM (5 ml) y THF (1 ml). Se añadió 1,3-diciclohexilcarbodiimida (0,718 mmol, 0,148 g) y se agitó la mezcla resultante a T.A. Se filtró el precipitado formado y se añadieron (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0,359 mmol, 0,1 g), trietilamina (0,359 mmol, 0,036 g) y DCM seco (5 ml) al filtrado. Se agitó el filtrado a T.A. bajo atmósfera de nitrógeno durante dos días, tiempo durante el cual se añadió más cantidad de 1,3-diciclohexilcarbo-diimida (0,148 g), trietilamina (0,050 ml) y ácido 5-(bromometil)isoxazol-3-carboxílico (0,1 g). Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó con NaHCO₃. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,064 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,25 (d, 3H), 4,00-4,09 (m, 2H), 4,23-4,31 (m, 1H), 4,41-4,48 (m, 1H), 4,53-4,63 (m, 1H), 6,60-6,66 (m, 1H), 6,74-6,78 (m, 1H), 7,48-7,53 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,79-7,88 (m, 2H).

c) (S)-5-((1H-Imidazol-1-il)metil)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)isoxazol-3-

carboxamida

- Se suspendió (S)-5-(bromometil)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)isoxazol-3-carboxamida (0,137 mmol, 0,064 g) en DMF (5 ml). Se añadió imidazol (2,74 mmol, 0,187 g) y se agitó la mezcla resultante a T.A. durante 2,5 h. Se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C durante 1,5 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó cuatro veces con agua. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,017 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,15 (d, 3H), 4,31 (d, 2H), 4,37-4,50 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,84-7,88 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,81 (d, 1H).

Ejemplo 8.

- 10 (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-2-carboxamida

a) 5-Oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-2-carboxilato de etilo

- Se disolvió bromopiruvato de etilo (18,00 mmol, 3,51 g) en etanol (50 ml). Se añadió citosina (18,00 mmol, 2 g) y se puso a reflujo la mezcla resultante durante 5,5 h. Se evaporó la mezcla y se añadió DCM. Se filtró el precipitado y se lavó con agua. Se lavó el filtrado con NaHCO₃, agua y se evaporó. Se purificaron el residuo de evaporación y el precipitado filtrado previamente mediante cromatografía ultrarrápida y trituración en agua, respectivamente. Se obtuvieron 0,526 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,31 (t, 3H), 4,29 (q, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,30-7,38 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 11,77 (sa, 1H).

b) Ácido 5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-2-carboxílico

- 20 Se suspendió 5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-2-carboxilato de etilo (2,510 mmol, 0,52 g) en etanol (20 ml). Se añadió carbonato de cesio (5,02 mmol, 1,635 g) disuelto en agua (4 ml) y se agitó la mezcla resultante a T.A. durante 3,5 h tras lo cual se puso a reflujo la mezcla durante 8 h. Se evaporó el etanol, y se diluyó el residuo con agua. Se ajustó el pH a 4 con HCl 1 M y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante trituración en DMF. Se obtuvieron 0,137 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,17-7,31 (m, 2H), 7,86-7,99 (m, 1H).

- 25 c) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-2-carboxamida

- Se suspendieron ácido 5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-2-carboxílico (0,323 mmol, 0,058 g), HBTU (0,027 mmol, 10,21 mg), DIPEA (0,323 mmol, 0,042 g) y EDCI (0,323 mmol, 0,062 g) en DMF (2 ml) y se agitó la mezcla resultante a T.A. durante 10 min. Se añadió (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0,269 mmol, 0,1 g) disuelto en DMF (2 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 17 h a T.A. En este punto, se añadió más cantidad de los materiales de partida de modo que se elevó la cantidad de cada material de partida en la mitad de la cantidad original. No se alteró la cantidad de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo. Se continuó con la reacción durante otras 22 h tras lo cual se elevó la temperatura hasta 80°C durante 4,5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ 1 M, salmuera y agua. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,006 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄): δ 1,25 (d, 3H), 4,30-4,37 (m, 1H), 4,42-4,49 (m, 1H), 4,54-4,65 (m, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,75-7,82 (m, 2H), 8,26 (s, 1H).

Ejemplo 9.

- 40 (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1,6-dihidropirrolo[2,3-c]pirazol-5-carboxamida

a) 1,6-Dihidropirrolo[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etilo

- Se añadieron 3-aminopirazol (1,203 mmol, 0,1 g), bromopiruvato de etilo (1,504 mmol, 0,293 g) y metanol a un matraz y se puso a reflujo durante 1,5 h. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en DCM y se lavó con Na₂HCO₃. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 0,238 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,30 (t, 3H), 4,26 (q, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,68 (s, 1H).

b) Ácido 1,6-dihidropirrolo[2,3-c]pirazol-5-carboxílico

Se disolvió 1,6-dihidropirrolo[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etilo (1,328 mmol, 0,238 g) en etanol (10 ml). Se añadió carbonato de cesio (2,66 mmol, 0,866 g) disuelto en agua (2 ml) y se agitó la mezcla resultante a T.A. durante un día

tras lo cual se añadió más cantidad de carbonato de cesio (2,66 mmol, 0,866 g) disuelto en agua (2 ml). Se elevó la temperatura hasta 80°C durante 7 h. Se evaporó el etanol y se diluyó el residuo con agua. Se ajustó el pH a 4 con HCl 2 M y se extrajo tres veces con EtOAc y se lavó con agua. Se secaron las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron 0,041 g del compuesto del título. CL-EM [M+1]: 152.

5 c) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1,6-dihidropirrol-2,3-c]pirazol-5-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h), partiendo de ácido 1,6-dihidropirrol-2,3-c]pirazol-5-carboxílico (0,280 mmol, 0,042 g) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0,215 mmol, 0,080 g). Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,0164 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄): δ 1,29 (d, 3H), 4,27-4,34 (m, 1H), 4,36-4,43 (m, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 6,75-6,79 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,79-7,82 (m, 1H).

Ejemplo 10.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxílico (1,041 mmol, 0,175 g) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (1,041 mmol, 0,290 g). Se usó DMF (10 ml) como disolvente y el tiempo de reacción fue de 2 días. Se realizó el tratamiento final mediante dilución de la mezcla de reacción con agua y acetato de etilo y lavado de la misma con Na₂CO₃ 2 M, agua y salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,186 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄): δ 1,24 (d, 3H), 4,32-4,39 (m, 1H), 4,40-4,47 (m, 1H), 4,53-4,61 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,77-7,81 (m, 1H), 7,89-7,91 (m, 1H), 8,10 (s, 1H).

Ejemplo 11.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-6-nitroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido 6-nitroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (0,551 mmol, 0,114 g) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0,459 mmol, 0,128 g). Se usó DMF (4 ml) como disolvente y se usó HBTU (0,046 mmol, 0,017 g) en vez de HOBt. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,0405 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄): δ 1,37 (d, 3H), 4,30-4,37 (m, 1H), 4,38-4,46 (m, 1H), 4,59-4,72 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,15-8,21 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 10,40-10,44 (m, 1H).

30 **Ejemplo 12.**

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (2,58 mmol, 428 mg) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (1,717 mmol, 479 mg). Se usó DMF (10 ml) como disolvente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo tres veces con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con agua. Se evaporó la fase orgánica. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 515 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,07 (d, 3H), 1,78-1,94 (m, 4H), 2,76 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,24-4,31 (m, 1H), 4,33-4,46 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,90-7,95 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,08 (d, 1H).

40 **Ejemplo 13.**

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

a) 1-Isopropil-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

Se disolvieron 2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (0,649 mmol, 100 mg) y KOH (0,973 mmol, 54,6 mg) en DMF (2 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió 2-yodopropano (yoduro de isopropilo), estabilizado sobre cobre (+98%, 0,973 mmol, 165 mg) y se agitó la mezcla resultante a T.A. durante la noche. Se añadió disolución de NH₄Cl y se extrajo la mezcla tres veces con EtOAc. Se lavaron con agua las fases orgánicas combinadas, se secaron, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 83 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,25 (t, 3H), 1,36 (d, 6H), 2,32 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 4,31-

4,43 (m, 1H), 7,87 (s, 1H).

b) Ácido 1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

Se disolvió 1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (0,423 mmol, 83 mg) en metanol (0,5 ml) y THF (4 ml). Se añadió NaOH 2 M (2,115 mmol, 1,057 ml) y se agitó la mezcla resultante a T.A. durante la noche. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a aproximadamente 5 con HCl 1 M y se evaporó la mezcla. Se añadió etanol y se retiró la sal mediante filtración. Se lavó la sal algunas veces con etanol. Se obtuvieron 51 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,38 (d, 6H), 2,39 (s, 3H), 4,35-4,49 (m, 1H), 7,97 (s, 1H).

c) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) usando ácido 1-isopropil-2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (0,303 mmol, 51 mg), (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0,253 mmol, 70,4 mg) y sólo una cantidad catalítica de HOBt (0,025 mmol, 3,41 mg). Se usó DMF (2 ml) como disolvente en la reacción. Se realizó el tratamiento final mediante la adición de agua a la mezcla de reacción y la extracción de la misma tres veces con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con agua. Se evaporó la fase orgánica y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 86 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,06 (d, 3H), 1,34 (d, 6H), 2,35 (s, 3H), 4,23-4,47 (m, 4H), 7,02 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,90-7,96 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,04 (d, 1H).

Ejemplo 14.

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

a) 5-(2-Hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

Se añadieron trifluorometanosulfonato de zinc (2,378 mmol, 0,864 g), 2-metil-3-buten-2-ol (11,89 mmol, 1 g) y trietilamina (17,83 mmol, 1,804 g) a un matraz bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente diazoacetato de etilo (14,27 mmol, 1,628 g) y se elevó cuidadosamente la temperatura hasta 100°C y se agitó durante 8 h. Se añadió agua y se extrajo la mezcla dos veces con DCM. Se secaron las fases de DCM combinadas, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,658 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,28 (t, 3H), 1,45 (s, 6H), 4,24 (q, 2H), 5,34 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 13,22 (sa, 1H).

b) Ácido 5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvió 5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,609 mmol, 0,319 g) en etanol (1 ml) y THF (4 ml). Se añadió NaOH 2 M (8,05 mmol, 4,02 ml) y se agitó la mezcla resultante durante la noche a T.A. Se neutralizó cuidadosamente la mezcla de reacción con HCl y se evaporó. Se disolvió el residuo en una pequeña cantidad de etanol y se retiraron las sales mediante filtración. Se evaporó el filtrado. Se obtuvieron 0,227 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,39 (s, 6H), 4,72 (sa, 1H), 6,24 (s, 1H), 12,20 (sa, 1H).

c) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) usando ácido 5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico (0,646 mmol, 110 mg) y (S)-4-(1-(2-amino-propil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0,539 mmol, 150 mg) y sólo una cantidad catalítica de HOBt (0,054 mmol, 7,28 mg). Se usó DMF como disolvente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla tres veces con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con agua. Se evaporó la fase orgánica y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida y HPLC preparativa, respectivamente. Se obtuvieron 45,4 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,13 (d, 3H), 1,43 (s, 6H), 4,17-4,55 (m, 3H), 5,27 (sa, 1H), 6,37 (sa, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,08 (sa, 1H), 12,94 (sa, 1H).

Ejemplo 15.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

a) 1-(2,2-Difluoroetil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

Se suspendieron 2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (1,622 mmol, 250 mg) y KOH (2,432 mmol, 136 mg) en DMF (2 ml). Se añadió 1,1-difluoro-2-yodoetano (4,86 mmol, 934 mg) y se agitó la mezcla resultante durante la noche a T.A. Durante la agitación, se añadieron 0,3 ml adicionales de 1,1-difluoro-2-yodoetano para que se completase la reacción. Se añadió disolución acuosa de NH_4Cl y se extrajo la mezcla tres veces con EtOAc. Se lavaron con agua las fases orgánicas combinadas, se secaron, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,3 g del compuesto del título. Se obtuvieron dos isómeros en la reacción y se separaron en etapas posteriores. Isómero 1: ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,28 (t, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,25 (q, 2H), 4,45-4,58 (m, 2H), 6,23-6,53 (m, 1H), 7,80 (s, 1H). Isómero 2: ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,25 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 4,70-4,83 (m, 2H), 6,18-6,49 (m, 1H), 7,59 (s, 1H).

b) Ácido 1-(2,2-difluoroetil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

Se disolvió 1-(2,2-difluoroetil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (1,375 mmol, 300 mg) en metanol (0,5 ml) y THF (4 ml). Se añadió NaOH 2 M (4,12 mmol, 2,062 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 2,5 h a T.A. Se ajustó el pH de la mezcla a aproximadamente 6 con HCl 5 M y se evaporaron los disolventes. Se añadió etanol y se filtró. Se evaporó el filtrado. Se obtuvieron 176 mg del compuesto del título. Los dos isómeros formados en la reacción anterior todavía estaban presentes. Isómero 1: ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,25 (s, 3H), 4,67-4,80 (m, 2H), 6,09-6,44 (m, 1H), 6,94 (s, 1H). Isómero 2: ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,27 (s, 3H), 4,32-4,44 (m, 2H), 6,17-6,47 (m, 1H), 7,15 (s, 1H).

c) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-(2,2-difluoroetil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) usando ácido 1-(2,2-difluoroetil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (0,926 mmol, 176 mg), (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0,617 mmol, 172 mg) y sólo una cantidad catalítica de HOBt (0,062 mmol, 8,34 mg). Se usó DMF como disolvente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla tres veces con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con agua. Se evaporó la fase orgánica y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida y HPLC preparativa, respectivamente. Se obtuvieron 15,5 mg del compuesto del título. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,07 (d, 3H), 2,36 (s, 3H), 4,23-4,55 (m, 5H), 6,19-6,51 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,90-7,95 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,12 (d, 1H).

Ejemplo 16.

N-((S)-1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-1-((R)-2-hidroxipropil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

a) (R)-1-(2-Hidroxipropil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

Se disolvieron 2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (3,24 mmol, 500 mg) y carbonato de potasio (32,4 mmol, 4482 mg) en DMF (10 ml). Se añadió (R)-(+)-óxido de propileno (48,6 mmol, 3,41 ml) y se agitó la mezcla resultante a 60°C durante 5,5 h. Se añadió más cantidad de (R)-(+)-óxido de propileno (1,5 ml) y se continuó con el calentamiento durante otra hora. Se evaporó la mezcla y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 525 mg del compuesto del título. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,06 (d, 3H), 1,25 (t, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,68-4,00 (m, 3H), 4,18 (q, 2H), 4,95 (d, 1H), 7,73 (s, 1H).

b) Ácido (R)-1-(2-hidroxipropil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

Se disolvió (R)-1-(2-hidroxipropil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (2,474 mmol, 525 mg) en metanol (1 ml) y THF (8 ml). Se añadió NaOH 2 M (7,42 mmol, 3,71 ml) y se agitó la mezcla resultante durante la noche a T.A. Se ajustó el pH de la mezcla a aproximadamente 5 con HCl 1 M y se evaporaron los disolventes. Se añadió etanol y se retiraron las sales mediante filtración. Se evaporó el filtrado. Se obtuvieron 393 mg del compuesto del título. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,03 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 3,71-3,80 (m, 1H), 3,81-3,97 (m, 2H), 4,95 (sa), 7,67 (s, 1H).

c) N-((S)-1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-((R)-2-hidroxipropil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido (R)-1-(2-hidroxipropil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (1,059 mmol, 195 mg) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0,882 mmol, 246 mg) y usando DMF seca (2 ml) como disolvente. Tras terminarse la reacción, se añadió DCM y se concentró la mezcla de reacción. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida y HPLC preparativa, respectivamente. Se obtuvieron 177,8 mg del compuesto del título. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,00-1,10 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 3,69-3,90 (m, 3H), 4,22-4,48 (m, 3H), 4,91 (d, 1H),

7,02 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,91-7,96 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,06 (d, 1H).

Ejemplo 17.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1'-metil-1'H-1,4'-bipirazol-3-carboxamida

a) 1'-Metil-1'H-1,4'-bipirazol-3-carboxilato de metilo

- 5 A una disolución de 1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (10 g, 79,3 mmol) en DMF (80 ml), se añadieron óxido cuproso (0,567 g, 3,96 mmol), salicilaldoxima (1,08 g, 7,93 mmol), Cs₂CO₃ (64,4 g, 198,4 mmol) y 1-metil-4-yodopirazol (16,5 g, 79,9 mmol) y se agitó la mezcla a 110°C durante 48 h. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución saturada de NaHCO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc. Se concentró la fase orgánica y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 2,9 g. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 3,83 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 7,90 (s, 1H), 8,29 (d, 2H). CL-EM: [M+H] = 207.

b) Ácido 1'-metil-1'H-1, 4'-bipirazol-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 33(c) partiendo de 1'-metil-1'H-1,4'-bipirazol-3-carboxilato de metilo (2,9 g, 13,5 mmol). Rendimiento de 1,4 g. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 3,88 (s, 3H), 6,87 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,25 (d, 2H), 12,8 (sa, 1H). CL-EM: [M+1] = 193,19.

- 15 c) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1'-metil-1'H-1,4'-bipirazol-3-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido 1'-metil-1'H-[1,4'-bipirazol]-3-carboxílico (0,861 mmol, 165 mg) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzo-nitrilo (0,718 mmol, 200 mg) y usando DMF (2 ml) como disolvente. Se añadió DCM y se evaporó la mezcla de reacción. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida. Se disolvió el producto purificado en DCM y se lavó tres veces con NaHCO₃ 1 M. Se evaporaron las fases orgánicas combinadas. Se obtuvieron 134 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,15 (d, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,28-4,42 (m, 2H), 4,42-4,52 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,81-7,88 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 8,13-8,17 (m, 2H), 8,18 (s, 1H).

Ejemplo 18.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H,2'H-3,3'-bipirazol-5-carboxamida

- 25 a) 1H,2'H-3,3'-bipirazol-5-carboxilato de etilo

Se añadieron lentamente trozos de sodio (0,26 g) a etanol (12 ml) con agitación hasta que se hubo disuelto todo el sodio. Se añadió lentamente disolución de NaOH 1 M (1,959 mmol, 4 ml). Se calentó la disolución hasta 60°C durante 1 h. Se eliminó el etanol a vacío y se diluyó el residuo con *terc*-butil metil éter. Se enfrió de nuevo la disolución con un baño de hielo y se acidificó con disolución de HCl 2 N. Se permitió que se calentase la disolución hasta la temperatura ambiental y se agitó durante la noche. Se añadieron agua y DCM y se separaron las fases. Se evaporaron ambas fases y se combinaron. Se obtuvieron 0,551 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄): δ 1,39 (t, 3H), 4,38 (q, 2H), 6,69 (d, 1H), 7,10 (sa, 1H), 7,70 (sa, 1H).

- 35 b) Ácido 1H,2'H-3,3'-bipirazol-5-carboxílico

Se disolvió 1H,2'H-3,3'-bipirazol-5-carboxilato de etilo (1,959 mmol, 0,404 g) en etanol (5 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente disolución de NaOH 1 M (1,959 mmol, 4 ml). Se calentó la disolución hasta 60°C durante 1 h. Se eliminó el etanol a vacío y se diluyó el residuo con *terc*-butil metil éter. Se enfrió de nuevo la disolución con un baño de hielo y se acidificó con disolución de HCl 2 N. Se permitió que se calentase la disolución hasta la temperatura ambiental y se agitó durante la noche. Se añadieron agua y DCM y se separaron las fases. Se evaporaron ambas fases y se combinaron. Se obtuvieron 0,551 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6,70 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,77 (d, 1H).

c) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H,2'H-3,3'-bipirazol-5-carboxamida

- 45 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido 1H,2'H-3,3'-bipirazol-5-carboxílico (2,245 mmol, 0,4 g) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (1,871 mmol, 0,521 g) y usando DMF (10 ml) como disolvente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con Na₂CO₃ 2 M, agua y salmuera. Se secó la fase orgánica, se filtró

y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida y HPLC preparativa, respectivamente. Se obtuvieron 0,1277 g del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,19 (d, 3H), 4,27-4,56 (m, 3H), 6,64 (sa, 1H), 6,84 (sa, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,77 (sa, 1H), 7,81-7,87 (m, 2H), 7,93-7,6 (m, 1H), 8,07 (s. a., 1H), 12,57-13,78 (m, 2H).

5 Ejemplo 19.

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

a) (S)-1-(2-hidroxiopropil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

Se disolvieron 2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (1,622 mmol, 250 mg) y carbonato de potasio (16,22 mmol, 2241 mg) en DMF seca (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió (S)-2-metiloxirano (24,32 mmol, 1,723 ml) y se calentó la mezcla resultante hasta 60°C y se agitó durante 5,5 h. Se añadió (S)-2-metiloxirano (1 ml) y se continuó con la agitación a 60°C durante una hora adicional. Se evaporó el disolvente. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 139 mg del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,06 (d, 3H), 1,24 (t, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,71-3,89 (m, 4H), 4,18 (q, 2H), 7,73 (s, 1H).

15 b) Ácido (S)-1-(2-hidroxiopropil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

Se disolvió (S)-1-(2-hidroxiopropil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (0,655 mmol, 139 mg) en metanol (0,5 ml) y THF (4 ml). Se añadió NaOH 2 M (1,965 mmol, 0,982 ml) y se agitó la mezcla resultante durante la noche a T.A. Se acidificó la mezcla (pH~5) con HCl 1 M y se evaporó. Se añadió etanol y se retiraron las sales mediante filtración. Se evaporó el filtrado. Se obtuvieron 112 mg del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,06 (d, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,70-3,91 (m, 4H), 7,59 (s, 1H).

b) N-((S)-1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-((S)-2-hidroxiopropil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido (S)-1-(2-hidroxiopropil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (0,608 mmol, 112 mg) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0,507 mmol, 141 mg) usando DMF (2 ml) como disolvente. Tras haberse detenido la reacción, se añadió DCM y se evaporó la mezcla de reacción. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida. Se disolvió el producto purificado en una mezcla de MeOH/DCM y se lavó dos veces con NaHCO_3 1 M. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se purificó adicionalmente el producto mediante trituración en dietil éter, se filtró y se secó con vacío. Se obtuvieron 31 mg del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,01-1,08 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 3,68-3,91 (m, 3H), 4,22-4,48 (m, 3H), 4,91 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,06 (d, 1H).

Ejemplo 20.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3,3'-bipiridin-6-carboxamida

a) 5-Bromopicolinato de *terc*-butilo

Se disolvió ácido 5-bromopicolínico (5 g, 24,8 mmol) en *t*-BuOH (100 ml). A la disolución, se añadieron DMAP (0,303 g, 2,47 mmol), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (8,1 g, 37,12 mmol) y se agitó a 50°C durante la noche. Se concentró el disolvente a presión reducida. Se diluyó el residuo con H_2O y se extrajo con EtOAc. Se concentró la fase orgánica. Rendimiento de 3,6 g. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,55 (s, 9H), 7,92 (d, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H).

b) 3,3'-Bipiridin-6-carboxilato de *terc*-butilo

A una disolución de 5-bromopicolinato de *terc*-butilo (3,5 g, 13,56 mmol) en DMF (40 ml) se añadieron $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,152 g, 0,68 mmol), dppf (0,753 g, 1,37 mmol), CuCl (1,4 g, 13,57 mmol), Cs_2CO_3 (8,9 g, 27,13 mmol) y ácido piridin-3-ilborónico (3,4 g, 27,13 mmol) bajo atmósfera inerte. Se agitó la mezcla de reacción a 110°C durante la noche y se diluyó con H_2O . Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se extrajo el filtrado con EtOAc. Se concentró la fase orgánica. Rendimiento de 1,75 g. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 1,67 (s, 9H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,97 (d, 1H).

c) Ácido 3,3'-Bipiridin-6-carboxílico

Se agitó una disolución de 3,3'-bipiridin-6-carboxilato de *terc*-butilo (3,2 g, 12,5 mmol) en HCl 4 M en dioxano

(100 ml) a 110°C durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción por completo a presión reducida y se trituró dos veces en dietil éter. Rendimiento de 3,2 g. ¹H-RMN (400 MHz; D₂O): δ 8,23-8,27 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,26 (s, 1H).

d) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3,3'-bipiridin-6-carboxamida

- 5 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido 3,3'-bipiridin-6-carboxílico (0,861 mmol, 172 mg) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0,718 mmol, 200 mg) usando DMF (2 ml) como disolvente. Tras haberse detenido la reacción, se añadió DCM y se evaporó la mezcla de reacción. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida y trituración en metanol, respectivamente. Se obtuvieron 75 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,18 (d, 3H), 4,35-4,59 (m, 3H), 7,02 (d, 1H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,87-7,93 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,06-8,10 (m, 1H), 8,19-8,25 (m, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,99-9,05 (m, 2H), 9,13 (d, 1H).

Ejemplo 21.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-6-(3,3-dimetilureido)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida

- 15 a) 6-(3,3-Dimetilureido)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

Se disolvió 6-aminoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (0,975 mmol, 0,2 g) en THF (10 ml). Se añadió trietilamina (2,92 mmol, 0,296 g) y se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C. Se añadió cuidadosamente cloruro de dimetilcarbamilato (1,462 mmol, 0,135 ml) y se permitió que se calentase la mezcla hasta la temperatura ambiental con agitación. Se añadió más cantidad de cloruro de dimetilcarbamilato (1,462 mmol, 0,135 ml) y se continuó con la agitación durante otra hora. Se evaporó el disolvente, se añadió DCM y se lavó la mezcla resultante con disolución de NaHCO₃ y agua. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,066 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,31 (t, 3H), 2,95 (s, 6H), 4,29 (q, 2H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,89-8,93 (m, 1H).

b) Ácido 6-(3,3-dimetilureido)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico

- 25 Se disolvió 6-(3,3-dimetilureido)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (0,239 mmol, 0,066 g) en etanol (5 ml). Se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadió disolución de NaOH 2 M (0,478 mmol, 0,239 ml). Se agitó la mezcla resultante a 0°C. Se evaporó el etanol y se añadió agua. Se ajustó el pH de la fase acuosa a ~4 con HCl. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se trituró el residuo con MeOH/DCM 1/9. Se secó a vacío el precipitado filtrado. Se obtuvieron 0,067 g del compuesto del título. CL-EM: [M-1] = 247,24.

- 30 c) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-6-(3,3-dimetilureido)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido 6-(3,3-dimetilureido)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (0,270 mmol, 0,067 g) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0,108 mmol, 0,04 g) usando DMF (4 ml) como disolvente. Se usó HBTU (0,027 mmol, 10,24 mg) en vez de HOBt. El producto precipitó en la fase acuosa y se separó mediante filtración. La fase orgánica también contenía el producto. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se purificaron los precipitados combinados mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,0192 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 (d, 3H), 2,95 (s, 6H), 4,30-4,54 (m, 3H), 7,01 (d, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,39 (sa, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,87-8,91 (m, 1H).

40 Ejemplo 22.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-6-(metilsulfonamido)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida

a) 6-(N-(Metilsulfonil)metilsulfonamido)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

- 45 Se disolvió 6-aminoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (0,975 mmol, 0,2 g) en THF (10 ml). Se añadió trietilamina (9,75 mmol, 0,986 g) y se enfrió la mezcla hasta 0°C. Se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (9,75 mmol, 1,116 g) y se permitió que se enfriase la mezcla hasta T.A. Se continuó con la agitación a T.A. hasta que se terminó la reacción. Se evaporó el disolvente, se añadió DCM y se lavó con disolución de NaHCO₃ y agua. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,149 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,33 (t, 3H), 3,61 (s, 6H), 4,34 (q, 2H),

7,50 (dd, 1H), 7,69-7,74 (m, 1H), 8,54-8,56 (m, 1H), 9,00-9,02 (m, 1H).

b) Ácido 6-(metilsulfonamido)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico

Se disolvió 6-(N-(metilsulfonyl)metilsulfonamido)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (0,412 mmol, 0,149 g) en etanol (10 ml) y se enfrió hasta 0°C con un baño de hielo. Se añadió disolución de NaOH 2 M (0,825 mmol, 0,412 ml) y se agitó a 0°C durante 3,5 h tras lo cual se permitió que aumentase la temperatura hasta T.A. Se continuó con la agitación durante la noche. Se elevó la temperatura hasta 50°C y se agitó durante 5 h. Se agitó de nuevo la mezcla a T.A. durante la noche. Se evaporó el etanol y se añadió agua. Se ajustó el pH a 4 con HCl 1 M tras lo cual comenzó a precipitar el producto. Se retiró el precipitado mediante filtración y se secó a vacío. Se obtuvieron 0,057 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,05 (s, 3H), 7,22-7,29 (m, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 8,49-8,53 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,81 (s, 1H).

c) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-6-(metilsulfonamido)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido 6-(metilsulfonamido)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (0,215 mmol, 0,055 g) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0,179 mmol, 0,050 g) usando DCM (10 ml) como disolvente. Se usó HBTU (0,018 mmol, 6,80 mg) en vez de HOBt. Se diluyó la mezcla con DCM y se lavó con disolución de Na₂CO₃ y agua. Se evaporó la fase orgánica. Se lavaron la fase acuosa y la fase de Na₂CO₃ con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas evaporadas y se purificaron mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,0174 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,14 (d, 3H), 3,04 (s, 3H), 4,27-4,58 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,95-7,97 (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,49-8,51 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,77 (s, 1H).

Ejemplo 23.

N-((S)-1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-hidroxi-2-metilpropil)isoxazol-3-carboxamida

a) 5-(1-Hidroxi-2-metilpropil)isoxazol-3-carboxilato de etilo

Se disolvieron clorooximidoacetato de etilo (6,79 mmol, 1,029 g) y 4-metil-1-pentin-3-ol (20,38 mmol, 2 g) en tolueno (20 ml). Se añadió gota a gota Et₃N (6,79 mmol, 0,947 ml) disuelta en tolueno. Se agitó la mezcla durante la noche a T.A. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,828 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄): δ 0,92 (d, 3H), 0,97 (d, 3H), 1,39 (t, 3H), 2,03-2,16 (m, 1H), 4,41 (q, 2H), 4,58 (d, 1H), 6,65 (s, 1H).

b) Ácido 5-(1-hidroxi-2-metilpropil)isoxazol-3-carboxílico

Se disolvió 5-(1-hidroxi-2-metilpropil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,345 mmol, 0,5 g) en etanol (5 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente disolución de NaOH 1 M (5 ml) y se permitió que se calentase la mezcla resultante hasta T.A. Se calentó la disolución hasta 60°C durante 3 h. Se eliminó el etanol mediante evaporación y se diluyó el residuo con *tert*-butil metil éter. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se acidificó con disolución de HCl 2 N. Se permitió que se calentase la mezcla hasta la temperatura ambiental y se agitó durante la noche. Se extrajo la mezcla con DCM. Tanto las fases orgánica como acuosa contenían el producto de modo que se combinaron y se evaporaron. Se obtuvieron 0,691 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,85 (d, 3H), 0,91 (d, 3H), 2,03 (qd, 1H), 4,54 (d, 1H), 6,66 (s, 1H).

c) N-((S)-1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-hidroxi-2-metilpropil)isoxazol-3-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido 5-(1-hidroxi-2-metilpropil)isoxazol-3-carboxílico (2,160 mmol, 0,4 g) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (1,800 mmol, 0,502 g) usando DMF (10 ml) como disolvente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y EtOAc, se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con Na₂CO₃ 2 M, agua y salmuera. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida y HPLC preparativa, respectivamente. Se obtuvieron 0,0146 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄): δ 0,89 (d, 3H), 0,92-0,98 (m, 3H), 1,26 (d, 3H), 2,01-2,13 (m, 1H), 4,28-4,45 (m, 2H), 4,51-4,64 (m, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,68-7,77 (m, 2H), 7,91 (s, 1H).

Ejemplo 24.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

a) 5-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

Se suspendieron aminohidroxiiminoacetato de etilo (3,78 mmol, 0,5 g), ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (95%, 3,78 mmol, 0,530 g) y 1,3-diisopropilcarbodiimida (4,16 mmol, 0,525 g) en DCM (70 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a T.A. durante un día. Se evaporó el disolvente y se añadió piridina al residuo. Se puso a reflujo la mezcla resultante durante 6 h y se agitó a T.A. durante la noche. Se evaporó la piridina y se diluyó el residuo con DCM y agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa cuatro veces con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución acuosa de HCl, NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,285 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄): δ 1,43 (t, 3H), 2,30 (s, 3H), 4,23 (s, 3H), 4,49 (q, 2H), 6,96 (s, 1H).

b) Ácido 5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico

Se disolvió 5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (1,206 mmol, 0,285 g) en etanol (7 ml) y se enfrió hasta 0°C con un baño de hielo. Se añadió disolución de NaOH 1 M (3 ml), se retiró el baño de hielo y se calentó la mezcla hasta 60°C durante 1,5 h. Se evaporó el etanol y se diluyó el residuo con MTBE. Se enfrió de nuevo la mezcla con un baño de hielo y se acidificó con HCl 2 M. Se calentó la mezcla hasta T.A. y se agitó durante la noche. Se añadieron agua, MTBE y DCM, pero no se disolvió el precipitado. Se combinaron la fase orgánica y la fase acuosa y se evaporaron. Se obtuvieron 0,336 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,27 (s, 3H), 4,16 (s, 3H), 7,01 (s, 1H).

c) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido 5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico (1,614 mmol, 0,336 g) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluoro-benzonitrilo (1,345 mmol, 0,375 g) usando DMF (10 ml) como disolvente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y EtOAc, se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con Na₂CO₃ 2 M, agua y salmuera. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida y HPLC preparativa, respectivamente. Se obtuvieron 0,003 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,29 (d, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,24 (s, 3H), 4,30 (dd, 1H), 4,49 (dd, 1H), 4,61-4,72 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,78-7,82 (m, 1H), 8,01 (d, 1H).

Ejemplo 25.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida

a) 5-(Isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo

Se disolvieron aminohidroxiiminoacetato de etilo (3,78 mmol, 0,5 g), ácido 3-isoxazol-carboxílico (3,78 mmol, 0,428 g) y 1,3-diisopropilcarbodiimida (4,16 mmol, 0,525 g) en DCM (70 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a T.A. durante un día. Se evaporó el disolvente hasta sequedad y se disolvió el residuo en piridina y se puso a reflujo durante 6 h y durante la noche a T.A. Se evaporó la piridina y se diluyó el residuo con DCM y agua. Se extrajo la fase acuosa cuatro veces con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución acuosa de HCl, NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,396 g del compuesto del título. Se obtuvieron rotámeros en ¹H-RMN y se repitió el análisis a temperatura elevada. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, +60°C): δ 1,38 (t, 3H), 4,49 (q, 2H), 7,21 (d, 1H), 9,05 (d, 1H).

b) Ácido 5-(isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico

Se disolvió 5-(isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (1,893 mmol, 0,396 g) en etanol (5 ml) y se enfrió hasta 0°C con un baño de hielo. Se añadió lentamente disolución de NaOH 1 M (4 ml) y se calentó la mezcla hasta 60°C durante 3 h. Se evaporó el etanol y se diluyó el residuo con MTBE. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se acidificó mediante la adición de HCl 2 M. Se agitó la mezcla a T.A. durante la noche. Se añadió agua y se separaron las fases y se evaporó la fase acuosa. Se obtuvieron 0,533 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ 6,68 (d, 1H), 8,65 (d, 1H).

c) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-

carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido 5-(isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico (1,933 mmol, 0,35 g) y (S)-4-(1-(2-amino-propil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (1,610 mmol, 0,449 g) usando DMF (10 ml) como disolvente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y EtOAc, se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con Na₂CO₃ 2 M, agua y salmuera. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida y HPLC preparativa, respectivamente. Se obtuvieron 0,0065 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (d, 3H), 4,28 (dd, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,56-4,66 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,84-7,86 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,51 (d, 1H).

Ejemplo 26.

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

a) (Z)-4-(1-Bencil-1H-imidazol-4-il)-1-etoxi-1,4-dioxobut-2-en-2-olato de litio

Se disolvió 5-acetil-1-bencilimidazol (24,97 mmol, 5 g) en dietil éter seco (100 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta -75°C y se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amiduro de litio (27,5 mmol, 27,5 ml). Se agitó la mezcla resultante a -75°C durante una hora. Se añadió oxalato de dietilo (32,5 mmol, 4,74 g) y se permitió que se calentase la mezcla hasta la temperatura ambiental tras lo cual se agitó la mezcla durante un día a T.A. Se retiró el precipitado formado mediante filtración y se lavó el precipitado con dietil éter. Se secó a vacío el precipitado. Se obtuvieron 7,38 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,22 (t, 3H), 4,11 (q, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 7,15-7,31 (m, 5H), 7,48 (d, 1H), 7,88 (d, 1H).

b) 3-(1-Bencil-1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

Se suspendió (Z)-4-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-1-etoxi-1,4-dioxobut-2-en-2-olato de litio (9,80 mmol, 3,0 g) en etanol seco (20 ml). Se añadió diclorhidrato de hidrazina (12,74 mmol, 1,337 g) y se puso a reflujo la mezcla resultante durante 2 h. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiental y se evaporó. Se purificó el aceite pegajoso mediante trituración en etanol. Se separó el precipitado mediante filtración y se lavó con etanol frío. Se obtuvieron 2,614 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,31 (t, 3H), 4,33 (q, 2H), 5,81 (sa, 2H), 7,11-7,39 (m, 6H), 8,16 (sa, 1H), 9,31 (sa, 1H), 14,50 (sa, 1H).

c) 3-(1H-Imidazol-4-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

Se disolvió 3-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (8,77 mmol, 2,6 g) en una mezcla de ácido acético (10 ml) y etanol (190 ml). Se hizo discurrir la mezcla a través de H-Cube (Pd al 10%/C CatCart (8,77 mmol) flujo de 1,5 ml/min, +80°C, modo de hidrógeno total). Se combinaron las fracciones recogidas y se evaporaron. Se agitó el sólido adquirido en tolueno y se evaporó. Esto se repitió una vez más. Se obtuvieron 1,837 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,33 (t, 3H), 4,35 (q, 2H), 7,38 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 9,14 (sa, 1H), 14,44 (sa, 1H). CL-EM: [M-1] = 205,0.

d) 3-(1-Trítill-1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

Se suspendió 3-(1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (6,79 mmol, 1,4 g) en DCM (20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió cloruro de trifetilmetilo (8,15 mmol, 2,271 g) y se agitó durante 10 min a T.A. Se añadió trietilamina (8,15 mmol, 1,136 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 20 h a T.A. tras lo cual se añadió DCM (10 ml) y cloruro de trifetilmetilo (1 g). Se continuó con la agitación durante otros 4,5 días. Se añadió más cantidad de cloruro de trifetilmetilo (1,14 g) y trietilamina (0,6 ml) y se agitó la mezcla durante otro día. Se diluyó la mezcla con DCM y se lavó con NaHCO₃. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante trituración en ACN. Se obtuvieron 1,837 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,28 (t, 3H), 4,25 (q, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,09-7,18 (m, 6H), 7,18-7,33 (m, 6H), 7,36-7,47 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 13,63 (sa, 1H).

e) Ácido 3-(1-trítill-1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-5-carboxílico

Se disolvió 3-(1-trítill-1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (4,01 mmol, 1,8 g) en etanol (20 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió disolución de NaOH 2 M (8,03 mmol, 4,01 ml) y se agitó la mezcla a T.A. durante una hora. Se calentó la mezcla hasta 60°C y se agitó durante 10 h. Se evaporó el etanol y se diluyó el residuo con agua. Se ajustó el pH a 4 con disolución de HCl 1 M que precipitó el producto. Se retiró el precipitado mediante filtración y se lavó con agua. Se secó a vacío el sólido. Se obtuvieron 1,5 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6,75 (sa, 1H), 7,08-7,17 (m, 6H), 7,18-7,34 (m, 5H), 7,36-7,49 (m, 8H). CL-EM: [M-1] = 419,1.

f) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido 3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (0,875 mmol, 0,368 g) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0,673 mmol, 0,250 g) usando HBTU (0,067 mmol, 0,026 g) en vez de HOBt. Se usó DCM (4 ml) como disolvente. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó con Na₂CO₃ 1 M y agua. Se secó la fase orgánica separada, se filtró y se evaporó dando 0,511 g de producto en bruto. Se combinó en este caso otro lote en bruto (931 mg) y se purificó en primer lugar mediante trituración en ACN y luego mediante cromatografía ultrarrápida dando 0,095 g del producto. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,18 (d, 3H), 4,13-4,53 (m, 3H), 6,64 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,09-7,19 (m, 4H), 7,35-7,51 (m, 9H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,70-7,76 (m, 1H), 7,79-7,86 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,06-8,10 (m, 1H), 8,14-8,18 (m, 1H), 13,35 (sa, 1H).

g) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

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)-1H-pirazol-5-carboxamida (0,139 mmol, 0,095 g) se añadieron 4 ml de una disolución que contenía ácido fórmico (41,8 mmol, 1,926 g), THF (20 ml) y agua (1 ml). Se agitó la mezcla resultante en primer lugar a T.A. tras lo cual se elevó la temperatura hasta 50°C durante 2 h. Se evaporó el disolvente, se añadió ACN y se evaporó de nuevo. Esto se repitió una vez más. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,0169 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,27 (d, 3H), 4,14 (dd, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,57-4,64 (m, 1H), 6,29 (sa), 6,63 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,84-7,86 (m, 1H) CL-EM: [M+1] = 439,0.

Ejemplo 27.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(cloropropan-2-il)oxazol-4-carboxamida

a) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-hidroxipropan-2-il)oxazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido 2-(2-hidroxipropan-2-il)oxazol-4-carboxílico (2,153 mmol, 0,368 g) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (2,153 mmol, 0,6 g) y usando HBTU (0,215 mmol, 0,082 g) en vez de HOBt. Se usó DCM (15 ml) como disolvente. Durante la reacción se añadió un nuevo lote de materiales de partida a la mezcla de reacción. El lote contenía la mitad de la cantidad de materiales de partida usados al comienzo de la reacción con la excepción de que no se añadió (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo en absoluto. Se agitó la mezcla resultante durante 2 días. Se diluyó la mezcla con DCM y se lavó con disolución de Na₂CO₃ y agua. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,669 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,13 (d, 3H), 1,52 (s, 6H), 4,27-4,54 (m, 3H), 5,63 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,83-7,89 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,48 (s, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(cloropropan-2-il)oxazol-4-carboxamida

Se disolvió (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-hidroxipropan-2-il)oxazol-4-carboxamida (0,116 mmol, 0,05 g) en DMF (5 ml) y se añadió trietilamina (0,255 mmol, 0,026 g). Se añadió cuidadosamente clorofosfato de dietilo (0,232 mmol, 0,040 g) con una jeringa. Se agitó la mezcla resultante a T.A. durante la noche. Se añadió una mezcla de hielo y agua y se neutralizó la mezcla con NaOH 1 M. Se extrajo la mezcla dos veces con DCM. Se lavaron con agua las fases orgánicas combinadas, se secaron, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,0047 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (d, 3H), 2,04 (d, 6H), 4,29-4,36 (m, 1H), 4,38-4,46 (m, 1H), 4,54-4,66 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 8,17 (s, 1H).

Ejemplo 28.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-2-(2-propen-2-il)oxazol-4-carboxamida

El producto del título fue un subproducto de la reacción en la que se sintetizó (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(cloro-propan-2-il)oxazol-4-carboxamida. Se separó este compuesto del producto principal durante la purificación mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,008 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,27 (d, 3H), 2,13-2,18 (m, 3H), 4,31 dd, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,54-4,65 (m, 1H), 5,45-5,50 (m, 1H), 5,98-6,02 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,71-7,74 (m, 1H), 8,11 (s, 1H).

Ejemplo 29.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-N5-ciclopropilisoxazol-3,5-dicarboxamida

a) Ácido 3-(etoxicarbonil)isoxazol-5-carboxílico

Se disolvieron clorooximidoacetato de etilo (3,30 mmol, 0,5 g) y ácido propiónico (33,0 mmol, 2,311 g) en dietil éter (10 ml) con agitación. Se añadió gota a gota trietilamina (3,30 mmol, 0,334 g) disuelta en dietil éter (5 ml) a la mezcla anterior. Se agitó la mezcla de reacción durante tres días a T.A., tiempo durante el cual se añadió gota a gota más cantidad de trietilamina (2 x 0,668 g disuelta en 5 ml de dietil éter). Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 2. Se lavó la fase orgánica dos veces con agua. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se secó a vacío el residuo. Se obtuvieron 369 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,44 (t, 3H), 4,49 (q, 2H), 7,41 (s, 1H), 10,59 (sa, 1H).

b) 5-(Ciclopropilcarbamoil)isoxazol-3-carboxilato de etilo

Se preparó el compuesto del título partiendo de ácido 3-(etoxicarbonil)isoxazol-5-carboxílico (3,78 mmol, 0,7 g) y ciclopropil-amina (2,91 mmol, 0,166 g) usando DCM (10 ml) como disolvente. Se diluyó la mezcla con DCM y se lavó con Na₂CO₃ 1 M y agua. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,284 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,58-0,64 (m, 2H), 0,70-0,77 (m, 2H), 1,33 (t, 3H), 2,80-2,90 (m, 1H), 4,38 (q, 2H), 7,39 (s, 1H), 9,04 (sa, 1H).

c) Ácido 5-(ciclopropilcarbamoil)isoxazol-3-carboxílico

Se disolvió 5-(ciclopropilcarbamoil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,267 mmol, 0,284 g) en etanol (10 ml). Se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se añadió disolución de NaOH 2 M (2,53 mmol, 1,267 ml). Se agitó la mezcla resultante en frío hasta que se completó la reacción. Se evaporó el etanol y se añadió agua. Se ajustó el pH de la mezcla a 4 con HCl. Se retiró el precipitado mediante filtración. Se evaporó el filtrado y se purificó mediante trituración en MeOH/DCM 1/9. Se obtuvieron 0,058 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,57-0,66 (m, 2H), 0,67-0,75 (m, 2H), 2,77-2,88 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 8,85 (m, 1H).

d) (S)-N-3-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-N5-ciclopropilisoxazol-3,5-dicarboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido 5-(ciclopropilcarbamoil)isoxazol-3-carboxílico (0,377 mmol, 0,074 g) y (S)-4-(1-(2-amino-propil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0,377 mmol, 0,14 g) usando DMF (4 ml) como disolvente. Se usó HBTU (0,038 mmol, 0,014 g) en vez de HOBt. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 0,0011 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,69-0,75 (m, 2H), 0,91-0,98 (m, 2H), 1,26 (d, 3H), 2,87-2,96 (m, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,55-4,65 (m, 1H), 6,58-6,63 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,63-7,69 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,93 (d, 1H).

Ejemplo 30.

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

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido 2-bromo-1H-imidazol-4-carboxílico (4,31 mmol, 0,822 g) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (3,59 mmol, 1 g) usando DMF (10 ml) como disolvente. Se añadió DCM y agua a la mezcla, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas tres veces con agua. Se secó la fase de DCM, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida y HPLC preparativa, respectivamente. Se obtuvieron 30,5 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,10 (d, 3H), 4,24-4,49 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 13,23 (sa, 1H).

Ejemplo 31.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-(2-metilprop-1-enil)-1H-pirazol-3-carboxamida

a) 1-(2-Metilprop-1-enil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 17(a) partiendo de 1 H-pirazol-3-carboxilato de metilo (8 g, 63,4 mmol) y 1-bromo-2-metilpropeno (12,7 g, 95,2 mmol). Se purificó el producto con cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 2,4 g. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1,81 (d, 3H), 1,87 (d, 3H), 3,93 (s,

3H), 6,70 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,47 (d, 1H).

b) Ácido 1-(2-metilprop-1-enil)-1H-pirazol-3-carboxílico

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(d) partiendo de 1-(2-metilprop-1-enil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (2,4 g, 13,3 mmol). Rendimiento de 1,6 g. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,84 (s, 6H), 6,77 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 12,7 (sa, 1H).

c) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-(2-metilprop-1-enil)-1H-pirazol-3-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido 1-(2-metilprop-1-en-1-il)-1H-pirazol-3-carboxílico (1,076 mmol, 179 mg) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0,897 mmol, 250 mg) usando DCM (5 ml) como disolvente. Se diluyó la mezcla con DCM, se lavó con Na_2CO_3 1 M y agua. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 298 mg del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,12 (d, 3H), 1,80 (d, 3H), 1,84 (d, 3H), 4,27-4,50 (m, 3H), 6,66 (d, 1H), 6,77-6,80 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,85-7,89 (m, 2H), 7,95-7,98 (m, 1H), 8,15 (d, 1H).

Ejemplo 32.

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

a) Ácido 1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvió 3-metilpirazol (20 g, 243,5 mmol) en agua (500 ml). A la disolución, se añadió KMnO_4 acuoso (96,2 g, 608,9 mmol en 900 ml de agua) y se puso a reflujo la mezcla resultante durante 12 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró. Se disolvió el residuo blanco en agua y se llevó a pH 2 usando HCl concentrado. Se filtraron a vacío los sólidos precipitados. Rendimiento de 15 g. CL-EM: $[\text{M}+1] = 112,98$.

b) 1H-Pirazol-3-carboxilato de metilo

Se disolvió ácido 1H-pirazol-3-carboxílico (15 g, 133,8 mmol) en MeOH (250 ml). Se añadió H_2SO_4 concentrado (30 ml) a la disolución. Se puso a reflujo la mezcla resultante durante 12 h y se concentró. Se extinguió el residuo obtenido mediante disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. Se concentró la fase orgánica. Rendimiento de 12,05 g. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 3,98 (s, 3H), 6,86 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 11,9 (sa, 1H).

c) 1-Ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

Se disolvió 1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (4 g, 31,7 mmol) en dicloroetano (160 ml). Se añadieron Na_2CO_3 (6,72 g, 63,4 mmol) y ácido ciclopropilborónico (5,44 g, 63,4 mmol) a la disolución. Se calentó la mezcla resultante hasta 70°C y se añadió una disolución caliente de biperidina (4,92 g, 31,6 mmol) y $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (5,72 g, 31,6 mmol) en dicloroetano (40 ml). Se agitó la mezcla a 70°C bajo una atmósfera de oxígeno durante la noche. Se añadió disolución acuosa saturada de NaHCO_3 a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc. Se evaporó la fase orgánica y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 2,5 g. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,04-1,09 (m, 2H), 1,17-1,23 (m, 2H), 3,64-3,69 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 7,46 (d, 1H).

d) Ácido 1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvió 1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (2,5 g, 15 mmol) en THF (40 ml) y H_2O (10 ml). Se añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,50 g, 22,5 mmol) y se agitó la mezcla a T.A. durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción y se acidificó hasta pH 2 usando HCl 1 N. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se concentró la fase orgánica. Rendimiento de 1,6 g. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,96-1,02 (m, 2H), 1,04-1,09 (m, 2H), 3,79-3,84 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 12,6 (sa, 1H).

e) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxamida

Se disolvió ácido 1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxílico (0,30 g, 1,29 mmol) en DCM (20 ml). Se añadieron EDCI (0,692 g, 3,61 mmol), HOBt (0,487 g, 3,61 mmol) y DIPEA (0,932 g, 7,22 mmol) a 0°C a la disolución. Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 15 min. Se añadió (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0,502 g, 1,8 mmol) disuelto en DCM (2 ml) y se agitó la mezcla durante la noche. Se extinguió la mezcla de reacción mediante la adición de agua y se extrajo con DCM. Se evaporó la fase orgánica y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento: 400 mg. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,97-1,17 (m,

7H), 3,74-3,80 (m, 1H), 4,26-4,41 (m, 3H), 6,53 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,82-7,87 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 8,14 (d, 1H).

Ejemplo 33.

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

a) 2-(1-Etoxivinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 5 Se disolvió 2-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (10 g, 29,9 mmol) en dioxano (200 ml). Se añadió tributil(1-etoxi-vinil)estannano (16,2 g, 44,8 mmol) a la disolución. Se desgasificó la mezcla resultante y se purgó con argón durante 20 min. Entonces se añadió Pd(PPh₃)₄ (3,45 g, 2,99 mmol) y se puso a reflujo la mezcla durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta T.A. y se diluyó con agua fría. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se lavó con disolución acuosa de KF. Se concentró la fase orgánica dando el producto deseado. Rendimiento de 12,1 g. CL-EM: [M+1] = 327,78.

b) 2-Acetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo

- 15 En un matraz que contenía una disolución de 2-(1-etoxivinil)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (3,5 g, 10,7 mmol) en THF (25 ml), se añadió HCl 2 N (25 ml) a T.A. y se agitó durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción y se extrajo con DCM. Se evaporó la fase orgánica y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 2,6 g. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ -0,016 (s, 9H), 0,94 (t, 2H), 2,73 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 5,76 (s, 2H), 7,93 (s, 1H).

c) Ácido 2-acetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxílico

- 20 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(d) partiendo de 2-acetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (2,5 g, 8,3 mmol). Rendimiento de 2 g. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ -0,06 (s, 9H), 0,83 (t, 2H), 2,57 (s, 3H), 3,53 (t, 2H), 5,68 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 12,76 (s, 1H).

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

- 25 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(e) partiendo de ácido 2-acetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxílico (400 mg, 1,4 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluoro-benzonitrilo (389 mg, 1,4 mmol). Se purificó el producto con cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 260 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ -0,09 (s, 9H), 0,81 (t, 2H), 1,15 (d, 3H), 2,61 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 4,33-4,48 (m, 3H), 5,66 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,84-7,87 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,15 (d, 1H).

e) N-((S)-1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-hidroxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida

- 30 Se disolvió (S)-2-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida (290 mg, 0,53 mmol) en MeOH (20 ml). Se añadió NaBH₄ (30 mg, 0,79 mmol) a la disolución en porciones a 0°C y se agitó la mezcla a T.A. durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción y se diluyó con agua. Se extrajo la mezcla con DCM y se concentró la fase orgánica. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna. Rendimiento de 245 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ -0,05 (s, 9H), 0,81-0,86 (m, 2H), 1,07-1,1 (m, 3H), 1,49 (d, 3H), 3,47-3,51 (m, 2H), 4,29-4,43 (m, 3H), 4,88-4,91 (m, 1H), 5,4-5,45 (m, 3H), 7,03 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,86-8,00 (m, 4H).

f) N-((S)-1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-hidroxietil)-1H-imidazol-4-carboxamida

- 40 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(h) partiendo de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-hidroxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida (0,65 g, 1,2 mmol). Rendimiento de 124 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 1,07 (d, 3H), 1,41 (d, 3H), 4,27-4,41 (m, 3H), 4,73-4,78 (m, 1H), 5,51 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,01 (d, 2H), 12,28 (s, 1H).

Ejemplo 34.

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

- 45 a) (S)-2-Acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(e) partiendo de ácido 2-acetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxílico (400 mg, 1,4 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (389 mg, 1,4 mmol). Se purificó el producto con cromatografía ultrarrápida. Rendimiento: 260 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ -0,09 (s, 9H), 0,81 (t, 2H), 1,15 (d, 3H), 2,61 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 4,33-4,48 (m, 3H), 5,66 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,84-7,87 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,15 (d, 1H).

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

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(h) partiendo de (S)-2-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida (250 mg, 0,45 mmol). Rendimiento de 124 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 1,14 (d, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,31-4,5 (m, 3H), 7,02 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,84-7,87 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 13,62 (s, 1H).

Ejemplo 35.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida

a) 2-(2-Hidroxiopropan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2(d) partiendo de 2-acetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (3 g, 10 mmol). Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 1,5 g. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ -0,03 (s, 9H), 0,86 (t, 2H), 1,52 (s, 6H), 3,56 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 5,64 (s, 2H), 7,94 (s, 1H).

b) Ácido 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxílico

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(d) partiendo de 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (1,5 g, 4,7 mmol). Rendimiento de 1 g. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ -0,02 (s, 9H), 0,86 (t, 2H), 1,52 (s, 6H), 3,56 (t, 2H), 5,44 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 7,83 (s, 1H).

c) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(e) partiendo de ácido 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxílico (400 mg, 1,33 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (370 mg, 1,33 mmol). Se purificó el producto con cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 305 mg. CL-EM: [M+1] = 561,17.

d) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(h) partiendo de (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-hidroxi-propan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida (370 mg, 0,66 mmol). Rendimiento de 136 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 1,09 (d, 3H), 1,46 (s, 6H), 4,28-4,42 (m, 3H), 5,35 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,75-7,99 (m, 4H), 12,15 (s, 1H).

Ejemplo 36.

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

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(e) partiendo de ácido 2-ciclopropil-1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (260 mg, 1,56 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (435 mg, 1,56 mmol). Rendimiento de 123 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 0,81-0,91 (m, 4H), 1,08 (d, 3H), 1,95 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 4,27-4,38 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,96 (s, 1H).

Ejemplo 37.

(S)-N⁴-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-imidazol-2,4-dicarboxamida

a) 2-Ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo

En un matraz que contenía una disolución de 2-formil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (9 g, 31,6 mmol) en MeOH (200 ml), se añadió disolución de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ acuoso al 50% (2,5 ml) y se agitó a T.A. durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc. Se concentró la fase orgánica y se disolvió el residuo resultante en DCM (200 ml). Se añadieron piridina (12 ml) y anhídrido trifluoroacético (18 ml) a la mezcla anterior y se agitó durante 12 h. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución acuosa de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. Se concentró la fase orgánica y se purificó con cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 4,1 g. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ -0,04 (s, 9H), 0,87 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 5,29 (s, 2H), 8,28 (s, 1H).

b) Ácido 2-carbamoi-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxílico

Se disolvió 2-ciano-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (3 g, 10,7 mmol) en THF (30 ml) y H_2O (8 ml). Se añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,1 g, 16,1 mmol) a la disolución y se agitó la mezcla a T.A. durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción y se acidificó hasta pH 2 usando HCl 1 N. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se concentró la fase orgánica. Rendimiento de 2,2 g. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ -0,06 (s, 9H), 0,85 (t, 2H), 2,57 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 5,79 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 12,68 (s, 1H).

c) (S)- N^4 -(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2,4-dicarboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(e) partiendo de ácido 2-carbamoi-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxílico (500 mg, 1,7 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (472 mg, 1,7 mmol). Se purificó el producto con cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 420 mg. CL-EM: $[\text{M}+1] = 546,19$.

d) (S)- N^4 -(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-imidazol-2,4-dicarboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(h) partiendo de (S)- N^4 -(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2,4-dicarboxamida (0,45 g, 0,82 mmol). Rendimiento de 310 mg. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,14 (d, 3H), 4,28-4,24 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 7,63-7,67 (m, 3H), 7,84-7,94 (m, 4H), 13,39 (s, 1H).

Ejemplo 38.

Ácido 4-(1-(3-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoi)-1H-pirazol-5-il)etoxi)-4-oxobutanoico

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

Se pusieron 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (30 g, 139 mmol), 90 ml de THF y 360 ml de tolueno en un recipiente de reacción bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (4,57 g, 6,51 mmol), Na_2CO_3 (33,1 g, 312 mmol), 180 ml de agua y bromuro de tetrabutilamonio (0,894 g, 2,77 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 42°C. Se añadió éster de pinacol del ácido 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico (42,4 g; 152 mmol) en tres porciones en el plazo de una hora. Se agitó la reacción a 42°C durante una hora seguido por la adición de 180 ml de agua y enfriamiento. Se filtró la mezcla de reacción y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con 400 ml de agua. Se separaron las fases y se destiló la fase de tolueno hasta cerca de la sequedad. Se añadieron 180 ml de etanol al residuo caliente y se enfrió la mezcla hasta 5°C durante tres horas. Se filtró el precipitado y se lavó con etanol frío. Se obtuvieron 36,4 g del compuesto del título tras secado a vacío. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,48-1,70 (m, 3H), 1,78-1,86 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,29-2,46 (m, 1H), 3,55-3,68 (m, 1H), 3,93-4,04 (m, 1H), 5,29 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,13 (d, 1H).

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

Se puso HCl/EtOH al ~10% (35,1 ml, 115 mmol) en el matraz de reacción bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió 2-cloro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-benzonitrilo (12 g, 46,2 mmol). Se enfrió la mezcla hasta 10°C y se agitó durante 2 h. Se ajustó la temperatura hasta 0°C y se agitó la mezcla durante 2 horas adicionales. Se filtró la precipitación, se lavó con etanol y se secó a vacío durante la noche obteniéndose 9,24 g del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 6,99 (d, 3H), 7,86 (d, 1H), 7,96-8,02 (m, 2H), 8,14-8,17 (m, 1H).

c) 2-Cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo

Se cargó clorhidrato de 2-cloro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (8 g, 33,3 mmol) en el matraz de reacción y se

añadieron metanol (74 ml), carbón activado (0,36 g) y Celite (0,46 g). Se puso a reflujo la mezcla de reacción durante 1 h, se filtró y se lavó el sólido con metanol caliente. Se eliminó por destilación la mitad del metanol y se añadió agua (40 ml) a 55°C lentamente. Se añadió lentamente disolución de NaOH al 50% (1,916 ml, 36,7 mmol), se agitó la mezcla durante 10 min y se enfrió hasta T.A. Se evaporó el MeOH y se enfrió el residuo hasta T.A. Se añadió agua (49 ml) y se filtró el precipitado y se lavó con agua y se secó a vacío durante la noche a 60°C obteniéndose 6,21 g del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6,99 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,96-8,01 (m, 2H), 8,24-8,16 (m, 1H).

d) (S)-4-(1-(2-Aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo

Se pusieron 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (30 g, 145 mmol), (S)-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (51,4 g, 291 mmol), trifenilfosfina (77 g, 291 mmol) y 210 ml de EtOAc en el recipiente de reacción bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 15 min. Se añadió lentamente DIAD (57,8 ml, 291 mmol) en 1,5 h a T.A. manteniendo la temperatura estable y se agitó la reacción durante la noche a T.A. Se añadió HCl concentrado (134 ml, 1453 mmol) y se agitó la mezcla a T.A. durante la noche. Se añadieron agua (165 ml) y DCM (240 ml), se agitó la mezcla durante 30 min y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con 2 x 270 ml de agua ácida (pH=1). Se combinaron las fases acuosas y se lavaron con 2 x 120 ml de diclorometano. Se añadió diclorometano (150 ml), se ajustó el pH a 11,5 mediante NaOH al 50% y se agitó la mezcla durante 75 min. Se filtró la disolución a través de Celite, se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con 171 ml de agua. Se eliminó por destilación DCM a 33°C a presión reducida y se añadieron 60 ml de heptanos. Se inició la precipitación, se añadieron 60 ml de heptano y se agitó la mezcla durante la noche. Se evaporó parte del DCM, se añadieron 60 ml de heptanos y se enfrió la mezcla hasta 10°C. Se filtró el precipitado, se lavó con 20 ml de IPA:heptano (10:90) y se secó a vacío obteniéndose 24,55 g del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,03 (d, 3H), 3,34-3,43 (d, 2H), 4,14 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,12-8,14 (m, 1H).

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

Se pusieron ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (10,20 g, 66,2 mmol), DCM (195 ml) y DIPEA (11,52 ml, 66,2 mmol) en el matraz de reacción bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron HBTU (3,27 g, 8,63 mmol), EDCI (12,68 g, 66,2 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (15 g, 57,5 mmol) en este orden y se agitó la mezcla durante la noche a T.A. Se destiló el disolvente hasta cerca de la sequedad a vacío, se añadió 2-propanol (25 ml) y se destiló la mezcla hasta sequedad. Se añadió 2-propanol (127 ml), se calentó hasta reflujo, se añadió agua (23 ml) y se agitó la mezcla durante 15 min. Se enfrió la mezcla hasta T.A., se agitó durante la noche y se enfrió hasta 5°C. Se filtró el precipitado, se lavó con 2 x 10 ml de 2-propanol:agua frío (70:30) y se secó a vacío obteniéndose 18,7 g del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,17 (d, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,21-4,53 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,86-8,07 (m, 3H), 8,40-8,54 (sa, 1H), 14,14 (sa, 1H).

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

Se pusieron borohidruro de sodio (0,930 g, 24,57 mmol) y EtOH (105 ml) en el matraz de reacción bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-fenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (15 g, 37,8 mmol) en pequeñas porciones para mantener la temperatura por debajo de 25°C. Después de 3,5 h, se añadió borohidruro de sodio (0,07 g, 1,85 mmol) y se agitó la mezcla durante 60 min adicionales para que se completase la reacción. Se añadieron cuidadosamente 16 ml de HCl al ~10% en EtOH para ajustar el pH a 3,5 y se agitó la mezcla durante la noche a T.A. Se añadió agua (30 ml) y se continuó con la agitación durante 3 h. Se filtró el precipitado, se lavó con 2 x 10 ml de agua:EtOH frío (1:1) y se secó a vacío obteniéndose 12,2 g del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,12 (d, 3H), 1,39 (d, 3H), 4,24-4,52 (m, 3H), 4,76-4,86 (m, 1H), 5,42 (d, 1H), 6,42 (sa, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,00 (sa, 2H), 8,09 (sa, 1H), 8,20 (d, 1H), 13,05 (sa, 1H).

g) Ácido 4-(1-(3-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilcarbamoi)-1H-pirazol-5-il)etoxi)-4-oxobutanoico

Se disolvieron N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (1,254 mmol, 0,5 g), dihidrofurano-2,5-diona (1,504 mmol, 0,151 g) y 4-dimetilaminopiridina (0,1254 mmol, 0,015 g) en THF (10 ml) y DMF (1 ml). Se agitó la mezcla resultante a T.A. durante un día tras lo cual se elevó la temperatura hasta 50°C durante un día. Se agitó la mezcla a T.A. a lo largo del fin de semana. Durante la reacción, se añadió más cantidad de dihidrofurano-2,5-diona (50 mg). Se evaporaron los disolventes y se disolvió el residuo en EtOAc. Se lavó la fase orgánica con HCl 1 M, se separó, se secó, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 352 mg del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl₃): δ 1,22-1,28 (m, 3H), 1,61-1,69 (m, 3H), 2,54-2,79 (m, 4H), 4,29-4,45 (m, 2H), 4,52-4,64 (m, 1H), 5,97-6,06 (m, 1H), 6,58-6,62 (m, 1H), 6,76-6,80 (m, 1H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,62-7,68 (m, 1H), 7,70-7,77 (m, 1H), 7,90-8,04 (m, 2H).

Ejemplo 39.

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

a) Cloruro de 5-cloropirazin-2-carbonilo

Se disolvió ácido 5-cloropirazin-2-carboxílico (3,15 mmol, 500 mg) en DCM (55 ml). Se añadió lentamente dicloruro de oxalilo (6,62 mmol, 841 mg) y se puso a reflujo la mezcla resultante durante 2 h. Tras haberse detenido la reacción, se concentró la mezcla. Se obtuvieron 580 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,78 (d, 1H), 9,09 (d, 1H).

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

Se disolvió cloruro de 5-cloropirazin-2-carbonilo (3,28 mmol, 580 mg) en THF seco (40 ml). Se añadieron trietilamina (9,83 mmol, 995 mg) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (3,28 mmol, 854 mg) y se agitó la mezcla resultante durante un día a T.A. Se purificó el producto en bruto mediante recristalización en DCM. Se obtuvieron 900 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,25 (d, 3H), 4,29 (dd, 1H), 4,47 (dd, 1H), 4,59-4,71 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,68-7,73 (m, 1H), 7,75-7,80 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 9,17 (d, 1H).

Ejemplo 40.

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

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

Se pusieron ácido 2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (29,0 g, 230 mmol), 335 ml de DMF y 165 ml de DCM en el recipiente de reacción bajo nitrógeno. Se añadieron HBTU (7,27 g, 19,18 mmol), EDCI (44,1 g, 230 mmol) y 66,8 ml de DIPEA. Se añadió (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (50 g, 192 mmol) y se agitó la reacción durante la noche a T.A. Se añadieron lentamente 600 ml de agua y se lavó la fase acuosa con 335 ml y 500 ml de DCM. Se combinaron las fases de DCM, se lavaron con 3 x 600 ml de agua y se destilaron hasta sequedad. Se añadió acetonitrilo (300 ml) y se calentó la mezcla hasta 75°C. Se añadió agua (300 ml) a >60°C, se permitió que se enfriase la disolución hasta T.A. para la precipitación y se agitó la mezcla durante la noche a T.A. Se continuó con la agitación durante 2 h adicionales a <10°C. Se filtró el precipitado, se lavó con ACN:agua frío y se secó a vacío obteniéndose 47 g de producto en bruto. Se recristalizó el compuesto del título en EtOH con un rendimiento del 75%. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,08 (d, 3H), 2,30 (s, 3H), 4,23-4,48 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,95-8,07 (m, 3H), 8,09-8,12 (m, 1H), 12,12 (sa, 1H).

30 b) N-((S)-1-(3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-((S)-2-hidroxipropil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

Se disolvieron (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida (0,271 mmol, 100 mg) y carbonato de potasio (2,71 mmol, 375 mg) en DMF seca (3 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió (S)-2-metil-oxirano (0,298 mmol, 0,021 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 2,5 h a T.A. Se calentó la mezcla hasta 60°C durante dos días, tiempo durante el cual se añadió más cantidad de (S)-2-metilo-xirano (0,252 ml). Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 63 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,05 (d, 3H), 1,07 (d, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,67-3,93 (m, 3H), 4,20-4,50 (m, 3H), 4,92 (sa, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,98-8,00 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,11-8,12 (m, 1H).

Ejemplo 41.

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

Se disolvieron (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida (0,407 mmol, 150 mg), trifenilfosfina (0,610 mmol, 160 mg) y 1-butanol (0,610 mmol, 45,2 mg) en THF seco (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente DIAD (0,610 mmol, 123 mg). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a T.A. En este punto, se duplicaron las cantidades de 1-butanol, trifenilfosfina y DIAD y se continuó con la agitación durante otro día. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida y HPLC preparativa, respectivamente. Se obtuvieron 22,8 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,88 (t, 3H), 1,07 (d, 3H), 1,18-1,29 (m, 2H), 1,57-1,67 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 3,88 (t, 2H), 4,17-4,48 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,95-8,00 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,10 (s, 1H).

Ejemplo 42.

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

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido 5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico (0,646 mmol, 110 mg) y (S)-4-(1-(2-amino-propil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0,539 mmol, 140 mg) usando DMF (2 ml) como disolvente. Se añadió agua y se extrajo la mezcla tres veces con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con agua. Se evaporó la fase orgánica separada y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida y HPLC preparativa, respectivamente. Se obtuvieron 44,6 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,11 (d, 3H), 1,45 (s, 6H), 4,22-4,52 (m, 3H), 5,31 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,88-8,03 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 12,96 (s, 1H).

Ejemplo 43.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1'-metil-1'-H-1,4'-bipirazol-3-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido 1'-metil-1'-H-[1,4'-bipirazol]-3-carboxílico (0,921 mmol, 177 mg) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0,767 mmol, 200 mg) usando DMF (2 ml) como disolvente. Se añadió DCM y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida. Se purificó adicionalmente el producto disolviéndolo en DCM y lavándolo tres veces con NaHCO₃ 1 M y evaporando la fase de DCM separada. Se obtuvieron 220 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,14 (d, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,27-4,42 (m, 2H), 4,42-4,53 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,83-7,87 (m, 3H), 7,94 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,21 (d, 1H).

Ejemplo 44.

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

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido (R)-1-(2-hidroxiopropil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (1,059 mmol, 195 mg) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-benzonitrilo (0,882 mmol, 230 mg) usando DMF (2 ml) como disolvente. Se añadió DCM y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida. Se purificó adicionalmente el producto disolviéndolo en MeOH/DCM y lavándolo dos veces con NaHCO₃ 1 M. Se secó la fase orgánica separada, se purificó y se evaporó. Se obtuvieron 289 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,02-1,10 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 3,70-3,91 (m, 3H), 4,22-4,48 (m, 3H), 4,92 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,97-8,00 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,09-8,13 (m, 1H).

Ejemplo 45.

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

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido 2-bromo-1H-imidazol-4-carboxílico (5,75 mmol, 1,099 g) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (3,84 mmol, 1 g) usando DMF (10 ml) como disolvente. Se añadieron DCM y agua, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas tres veces con agua. Se secó la fase de DCM, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida y HPLC preparativa, respectivamente. Se obtuvieron 37,8 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,09 (d, 3H), 4,23-4,48 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,94-8,05 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 13,22 (sa, 1H).

Ejemplo 46.

N-((S)-1-(3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-hidroxi-2-metilpropil)isoxazol-3-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido 5-(1-hidroxi-2-metil-propil)isoxazol-3-carboxílico (1,566 mmol, 290 mg) y (S)-4-(1-(2-amino-propil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (1,044 mmol, 272 mg) usando una mezcla de DCM (5 ml) y DMF (1 ml) como disolvente. Se añadieron DCM y agua, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con agua. Se secó la fase de DCM, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida y HPLC preparativa, respectivamente. Se obtuvieron 23,4 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,94 (d, 3H), 0,98 (d, 3H), 1,23 (d, 3H), 2,06-2,21 (m, 1H), 4,21-4,30 (m, 1H), 4,37-4,46 (m, 1H), 4,51-4,67 (m, 2H), 6,57-6,65 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,78-7,86 (m, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,04 (s, 1H).

Ejemplo 47.

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

Se disolvieron hidróxido de sodio, 5 M (1,085 mmol, 0,217 ml) y (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-fenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida (0,542 mmol, 200 mg) en DMF (2 ml). Se enfrió la mezcla hasta ~10°C con un baño de hielo y se añadió lentamente 3-bromopropionitrilo (0,813 mmol, 109 mg). Se permitió que la mezcla de reacción se calentase hasta T.A. y se agitó durante la noche. Se evaporaron los líquidos. Se añadió DCM y se lavó dos veces con agua. Se secó la fase orgánica separada, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida y HPLC preparativa, respectivamente. Se obtuvieron 73,1 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,07 (d, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,02 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 4,24-4,47 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,96-8,02 (m, 2H), 8,07-8,13 (m, 2H).

Ejemplo 48.

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

Se disolvieron hidróxido de sodio, 5 M (1,085 mmol, 0,217 ml) y (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-fenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida (0,542 mmol, 200 mg) en DMF (2 ml). Se enfrió la mezcla hasta ~10°C con un baño de hielo y se añadió lentamente 2-bromopropanonitrilo (0,813 mmol, 109 mg). Se permitió que se calentase la mezcla hasta T.A. y se agitó durante 2 h. Se evaporó el disolvente, se añadió DCM y se lavó la mezcla dos veces con agua. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida y trituración en dietil éter. Se obtuvieron 63 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,04-1,12 (m, 3H), 1,77 (d, 3H), 2,42 (s, 3H), 4,23-4,49 (m, 3H), 5,72 (q, 1H), 6,92-6,97 (m, 1H), 7,79-7,85 (m, 2H), 7,95-8,01 (m, 2H), 8,08-8,11 (m, 1H), 8,15 (d, 1H).

Ejemplo 49.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-(2-metilprop-1-enil)-1H-pirazol-3-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido 1-(2-metilprop-1-en-1-il)-1H-pirazol-3-carboxílico (1,151 mmol, 191 mg) y (S)-4-(1-(2-amino-propil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0,959 mmol, 250 mg) usando DCM (5 ml) como disolvente. Se diluyó la mezcla con DCM y se lavó con Na₂CO₃ 1 M. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 297 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,12 (d, 3H), 1,80 (d, 3H), 1,85 (d, 3H), 4,25-4,52 (m, 3H), 6,66 (d, 1H), 6,77-6,81 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,83 (t, 2H), 7,94-7,97 (m, 2H), 8,06-8,10 (m, 1H), 8,18 (d, 1H).

Ejemplo 50.

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

a) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(h) partiendo de ácido 3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (2,493 mmol, 1048 mg) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (1,918 mmol, 500 mg) usando una mezcla de DCM (10 ml) y DMF (1 ml) como disolvente. Se usó HBTU (0,384 mmol, 145 mg) en vez de HOBt. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó con Na₂CO₃ 1 M y agua. Se secó la fase orgánica separada, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 1,637 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,12 (d, 3H), 4,17-4,52 (m, 3H), 6,75 (sa, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,12-7,19 (m, 7H), 7,35-7,53 (m, 12H), 7,80 (d, 1H), 7,97 (sa, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 13,38 (sa, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

Se disolvió ácido fórmico (452 mmol, 20,82 g) en una mezcla de agua (2 ml) y THF (40 ml). Se añadió (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (1,508 mmol, 1 g) y se calentó la mezcla resultante hasta 50°C durante 3 h. Se continuó con la agitación durante 2 días a T.A. Se concentró la mezcla. Se añadió ACN y se evaporó. Esto se repitió una vez más. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 0,371 g del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,14 (d, 3H), 4,23-4,56 (m, 3H), 6,76 (sa, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,53 (sa, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,95-8,04 (m, 2H), 8,07-8,10 (m, 1H), 8,27 (d, 1H), 12,30 (sa, 1H), 13,40 (sa, 1H).

Ejemplo 51.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-ciclo-propil-1H-pirazol-3-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(e) partiendo de ácido 1-ciclopropil-1H-pirazol-3-carboxílico (0,300 g, 1,8 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-benzonitrilo (0,471 g, 1,8 mmol). Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento: 400 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 0,98-1,11 (m, 7H), 3,75-3,80 (m, 1H), 4,25-4,48 (m, 3H), 6,54 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,93-7,99 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), CL-EM: [M+1] = 395,15.

Ejemplo 52.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

a) 1H-Imidazol-4-carboxilato de metilo

10 Se disolvió ácido 1H-imidazol-4-carboxílico (5 g, 44,6 mmol) en MeOH (100 ml). A la disolución, se le añadió H₂SO₄ (10 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a 80°C durante la noche. Se concentró el disolvente a presión reducida. Se ajustó el pH a 9 con disolución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Se concentró la fase orgánica dando el producto. Rendimiento de 5,2 g. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 3,74 (s, 3H), 7,79 (sa, 2H), 12,75 (sa, 1H). CL-EM: [M+1] = 127,23.

15 b) 1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo

En un matraz que contenía 1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (5 g, 39,7 mmol) en DMF (70 ml), se añadieron K₂CO₃ (13,7 g, 99,1 mmol), SEM-Cl (9,3 ml, 51,6 mmol) y se agitó a 80°C durante la noche. Se extinguió la mezcla de reacción mediante la adición de H₂O y se extrajo con EtOAc. Se concentró la fase orgánica y se purificó mediante cromatografía en columna. Rendimiento de 3,8 g. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 0,05 (s, 9H), 0,80 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,74 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,01 (s, 1H). CL-EM: [M+1] = 257,27.

c) 2-Bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo

En un matraz que contenía 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (4,0 g; 15,6 mmol) en CCl₄ (100 ml), se añadieron AIBN catalítico, NBS (3,1 g, 17,1 mmol) y se agitó a 65°C durante 3 h. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Se concentró la fase orgánica y se purificó mediante cromatografía en columna. Rendimiento de 3,5 g. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 0,04 (s, 9H), 0,84 (t, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 8,25 (s, 1H). CL-EM: [M+1] = 335,01.

d) 2-Formil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo

En un matraz que contenía 2-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (5 g, 14,9 mmol) en THF (20 ml), se añadió disolución 2 M de *i*-PrMgCl en THF (22,4 ml, 44,9 mmol) a -40°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se permitió que agitase la mezcla resultante durante 10 min a -40°C y se enfrió hasta -78°C. Se trató la mezcla de reacción con DMF (7,29 ml, 89,8 mmol) y se calentó lentamente hasta T.A. Se agitó la mezcla durante 1 h a T.A. y se extinguió con disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrajo el producto en bruto con EtOAc. Se concentró la fase orgánica a presión reducida. Rendimiento de 3 g. CL-EM: [M+1] = 285,15.

e) 2-(Hidroximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo

35 En un matraz que contenía una disolución de 2-formil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (3 g, 10,5 mmol) en MeOH (20 ml), se añadió NaBH₄ (0,401 g, 10,5 mmol) en porciones a 0°C. Se permitió que agitase la mezcla resultante a 0°C durante 30 min seguido por T.A. durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y se diluyó el producto en bruto con agua y se extrajo con EtOAc. Se concentró la fase orgánica a presión reducida. Rendimiento de 1,5 g. CL-EM: [M+1] = 287,17.

40 f) 2-((*tert*-Butildimetilsililoxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo

En un matraz que contenía una disolución de 2-(hidroximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (1 g, 3,49 mmol) en DMF (25 ml), se añadieron imidazol (0,490 g, 6,91 mmol), DMAP catalítico y TBDMSCl (0,790 g, 5,27 mmol). Se agitó la mezcla resultante a T.A. durante 12 h. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Se concentró la fase orgánica y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida. Rendimiento de 800 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ -0,04 (s, 9H), 0,05 (s, 6H), 0,80 (t, 2H), 0,86 (s, 9H), 3,49 (t, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,71 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 8,02 (s, 1H). CL-EM: [M+1] = 401,10.

g) (S)-2-((*terc*-Butildimetilsililoxi)metil)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida

En un matraz que contenía una disolución de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0,4 g, 17,5 mmol) en tolueno (20 ml), se añadió disolución 2 M de trimetil-aluminio en heptano (2,62 ml, 52,6 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 10 min y se añadió una disolución de 2-((*terc*-butildimetil-sililoxi)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (0,7 g, 17,5 mmol) en tolueno (20 ml) a 0°C. Se calentó la mezcla de reacción a 110°C durante 4 h y se diluyó con agua. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se extrajo el filtrado con EtOAc. Se concentró la fase orgánica a presión reducida. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna ultrarrápida. Rendimiento de 400 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ -0,05 (s, 9H), 0,05 (s, 6H), 0,82-0,84 (s, 11H), 1,14 (d, 3H), 3,47 (t, 2H), 4,26-4,40 (m, 3H), 4,74 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,99 (d, 2H), 8,10 (d, 2H). CL-EM: [M+1] = 629,38.

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

Se agitó (S)-2-((*terc*-butildimetilsililoxi)metil)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida (0,4 g, 15,9 mmol) en HCl 6 N (25 ml) a 45°C durante 24 h. Se evaporó la mezcla resultante por completo y se trituró dos veces en dietil éter. Al final, se combinaron todos los precipitados. Rendimiento de 200 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 1,19 (d, 3H), 4,31-4,34 (m, 3H), 4,68 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,89-7,95 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 14,8 (sa, 1H).

Ejemplo 53.

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

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

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(e) partiendo de ácido 2-acetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxílico (300 mg, 1,05 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzo-nitrilo (273 mg, 1,05 mmol). Se purificó el producto con cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 366 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ -0,09 (s, 9H), 0,81 (t, 2H), 1,15 (d, 3H), 2,6 (s, 3H), 3,49 (t, 2H), 4,31-4,47 (m, 3H), 5,66 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,92-7,97 (m, 2H), 8,06 (s, 2H), 8,17 (d, 1H).

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

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(h) partiendo de (S)-2-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-H-imidazol-4-carboxamida (350 mg, 0,66 mmol). Rendimiento de 135 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 1,13 (d, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,3-4,5 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,96 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 13,61 (s, 1H).

Ejemplo 54.

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

a) N-((S)-1-(3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-hidroxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 33(e) partiendo de (S)-2-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida (300 mg, 0,57 mmol). Se purificó el producto con cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 270 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ -0,05 (s, 9H), 0,84 (t, 2H), 1,08 (d, 3H), 1,49 (d, 3H), 3,45-3,5 (m, 2H), 4,27-4,31 (m, 1H), 4,37-4,46 (m, 2H), 4,87-4,93 (m, 1H), 5,4-5,5 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,95-8,03 (m, 3H), 8,11 (d, 1H).

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

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(h) partiendo de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-hidroxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida (260 mg, 0,49 mmol). Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 166 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 1,07 (d, 3H), 1,41 (d, 3H), 4,27-4,46 (m, 3H), 4,78 (s, 1H), 5,51 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,90-8,01 (m, 3H), 8,11 (s, 1H), 12,27 (s, 1H).

Ejemplo 55.

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

a) 2-Isopropil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo

Se calentó una disolución de 1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (5,0 g, 39,68 mmol), AgNO₃ (4,0 g, 23,81 mmol), ácido isobutírico (10,4 g, 119,1 mmol) en H₂SO₄ al 10% (150 ml) a 80°C durante 15 min. Se añadió a la mezcla gota a gota una disolución acuosa de (NH₄)₂S₂O₈ (28,0 g, 119,1 mmol) en 15 min a 80°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta T.A. y se vertió en hielo. Se basificó la mezcla con amoníaco acuoso (pH 9) y se extrajo con EtOAc (500 ml). Se concentró la fase orgánica y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 1,5 g. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1,36 (d, 6H), 3,05-3,14 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 7,62 (s, 1H).

b) 2-Isopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo

En un matraz que contenía una disolución de 2-isopropil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (2,7 g, 16,1 mmol) en DMF (20 ml), se añadieron K₂CO₃ (5,5 g, 40,2 mmol) y SEM-Cl (3,5 g, 21,0 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 80°C durante 18 h. Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O y se extrajo con EtOAc. Se purificó el producto con cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 830 mg. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 0,04 (s, 9H), 0,85-0,89 (m, 2H), 1,28 (d, 6H), 3,15-3,20 (m, 1H), 3,57 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 5,74 (s, 2H), 7,69 (s, 1H).

c) Ácido 2-isopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxílico

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(d) partiendo de 2-isopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (830 mg, 27,8 mmol). Se trituró el producto en éter y pentano. Rendimiento de 430 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 0,04 (s, 9H), 0,83 (t, 2H), 1,21 (s, 6H), 3,10-3,16 (m, 1H), 3,41-3,50 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).

d) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-iso-propil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(e) partiendo de ácido 2-isopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxílico (0,430 g, 1,5 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0,395 g, 1,5 mmol). Rendimiento de 360 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 0,06 (s, 9H), 0,80-0,85 (m, 2H), 1,10 (d, 3H), 1,21-1,24 (m, 6H), 3,08-3,15 (m, 1H), 3,43-3,47 (m, 2H), 4,30-4,44 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,93-7,95 (m, 2H), 8,09 (s, 1H).

e) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-iso-propil-1H-imidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(h) partiendo de (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-isopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida (0,36 g, 0,6 mmol). Rendimiento de 127 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 1,08 (t, 3H), 1,23 (d, 6H), 2,94-3,01 (m, 1H), 4,27-4,44 (m, 3H), 6,96 (sa, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,90-8,02 (m, 3H), 8,10 (s, 1H).

Ejemplo 56.

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

a) 2-Butil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 55(a) partiendo de 1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (5 g, 39,7 mmol) y ácido *n*-valérico (13 ml, 119 mmol). Rendimiento: 1,2 g. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 0,92 (t, 3H), 1,24-1,29 (m, 2H), 1,68-1,76 (m, 2H), 2,76 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 7,62 (s, 1H), 9,92 (sa, 1H).

b) 2-Butil-1-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo

En un matraz que contenía una disolución de 2-butil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (1,2 g, 6,6 mmol) en acetona (40 ml), se añadieron Cs₂CO₃ (6,5 g, 19,8 mmol) y yoduro de metilo (0,5 ml, 6,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 4 h y se evaporó el disolvente. Se diluyó el residuo con agua y se extrajo con EtOAc. Se concentró la fase orgánica y se purificó con cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 500 mg. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 0,937 (t, 3H), 1,35-1,44 (m, 2H), 1,68-1,75 (m, 2H), 2,69 (t, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,50 (s, 1H).

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

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(g) partiendo de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (664 mg, 2,55 mmol) y 2-butil-1-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (500 mg, 2,55 mmol). Se purificó el producto con cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 291 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 0,88 (t, 3H), 1,09 (t, 3H), 1,28-1,36 (m, 2H), 1,54-1,61 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,26-4,39 (m, 3H), 6,95 (sa, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,96 (s, 2H), 8,09 (s, 1H).

Ejemplo 57.

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

10 a) 2-(2-Hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2(d) partiendo de 2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (400 mg, 2,19 mmol). Se purificó el producto con cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 255 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 1,51 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,40 (s, 1H), 7,81 (s, 1H).

15 b) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(g) partiendo de 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (200 mg, 1 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (264 mg, 1 mmol). Rendimiento de 140 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 1,08 (d, 3H), 1,50 (s, 6H), 3,80 (s, 3H), 4,28-4,41 (m, 3H), 5,36 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,96 (s, 2H), 8,10 (d, 1H).

Ejemplo 58.

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

25 a) 2-Bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de bencilo.

Se añadió óxido de plata (12,7 g, 54,8 mmol) a una disolución de ácido 2-bromo-1-((2-(trimetil-silil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxílico (11,7 g, 36,5 mmol) en ACN (200 ml) y se agitó a T.A. durante 10 min. Se añadió bromuro de bencilo (4,2 ml, 36,5 mmol) a la mezcla y se agitó a T.A. durante 12 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 10 g. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ -0,04 (s, 9H), 0,92 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 5,29 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,30-7,44 (m, 5H), 7,76 (s, 1H).

b) Clorhidrato de 2-bromo-1H-imidazol-4-carboxilato de bencilo.

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(h) partiendo de 2-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de bencilo (16,2 g, 39,5 mmol). Rendimiento de 9,0 g. CL-EM: [M+1] = 281.

c) 2-Bromo-1-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de bencilo

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 56(b) partiendo de clorhidrato de 2-bromo-1H-imidazol-4-carboxilato de bencilo (8,3 g, 29,4 mmol). Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 1,6 g. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 3,66 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 7,26-7,43 (m, 5H), 7,63 (s, 1H).

d) 1-Metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-4-carboxilato de bencilo

En un matraz que contenía una disolución de 2-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de bencilo (2 g, 6,77 mmol) en 1,2-dimetoxietano (40 ml), se añadieron fosfato de potasio (2,3 g, 20,3 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,41 g, 6,77 mmol) a T.A. bajo atmósfera de argón. Se desgasificó la mezcla resultante y se purgó con argón durante 10 minutos. Entonces se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,310 g, 0,2 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 90°C durante 12 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se diluyó

el filtrado con agua y se extrajo con EtOAc. Se concentró la fase orgánica y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 1,1 g. ^1H -RMN (400 MHz; CDCl_3): δ 3,77 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 7,30-7,37 (m, 3H), 7,45 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,89 (s, 1H).

e) Ácido 1-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-4-carboxílico

- 5 En un matraz que contenía una disolución de 1-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-4-carboxilato de bencilo (1 g, 3,4 mmol) en EtOH (25 ml), se añadió Pd al 10%/C (100 mg) a T.A. Se agitó la mezcla resultante a T.A. bajo atmósfera de H_2 durante 3 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado. Se trituró el residuo dos veces en dietil éter. Rendimiento de 500 mg. CL-EM: $[\text{M}+1] = 207,04$.

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

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(e) partiendo de ácido 1-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-4-carboxílico (0,3 g, 1,44 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0,377 g, 1,44 mmol). Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 200 mg. ^1H -RMN (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,10 (d, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,23-4,45 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,83 (t, 2H), 7,99 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,17 (s, 1H).

Ejemplo 59.

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

a) 2-Ciclopropil-1-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de bencilo

20 A una disolución de 2-bromo-1-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de bencilo (2,8 g, 9,49 mmol) en THF (40 ml) y agua (20 ml), se añadieron carbonato de cesio (7,71 g, 23,7 mmol) y ácido ciclopropilborónico (1,22 g, 14,2 mmol) bajo atmósfera de argón a T.A. Se desgasificó la mezcla resultante y se purgó con argón durante 10 min. Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,332 g, 0,04 mmol) a la mezcla y se calentó a 100°C durante 12 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se diluyó el filtrado con agua y se extrajo con EtOAc. Se concentró la fase orgánica y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 1,1 g. ^1H -RMN (400 MHz; CDCl_3): δ 0,95-1,02 (m, 2H), 1,07-1,11 (m, 2H), 1,72-1,78 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,42-7,62 (m, 5H), CL-EM: $[\text{M}+1] = 257$.

b) Ácido 2-ciclopropil-1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 58(e) partiendo de 2-ciclopropil-1-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de bencilo (1,1 g, 1,95 mmol). Rendimiento de 400 mg. CL-EM: $[\text{M}+1] = 167,06$.

30 c) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-ciclopropil-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(e) partiendo de ácido 2-ciclopropil-1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (0,160 g, 0,96 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0,251 g, 0,96 mmol). Se purificó el producto con cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 166 mg. ^1H -RMN (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,80-0,92 (m, 4H), 1,07 (d, 3H), 1,94-1,98 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 4,26-4,38 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 8,08 (s, 1H). CL-EM: $[\text{M}+1] = 409,28$.

Ejemplo 60.

(S)- N^4 -(1-(3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-imidazol-2,4-dicarboxamida

a) (S)- N^4 -(1-(3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2,4-dicarboxamida

40 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(e) partiendo de ácido 2-carbamoil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxílico (400 mg, 1,4 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (366 mg, 1,4 mmol). Se purificó el producto con cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 410 mg. CL-EM: $[\text{M}+1] = 528,24$.

b) (S)- N^4 -(1-(3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-imidazol-2,4-dicarboxamida

45 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(g) partiendo de (S)- N^4 -(1-(3-(3-

cloro-4-ciano-fenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2,4-dicarboxamida (0,41 g, 0,77 mmol). Rendimiento de 310 mg. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,13 (d, 3H), 4,32-4,50 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,93-7,98 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 13,40 (s, 1H).

Ejemplo 61.

5 (S)-N-(1-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)oxazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(e) partiendo de ácido 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-oxazol-4-carboxílico (0,3 g, 1,75 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,516 mg, 1,75 mmol). Se purificó el producto mediante cromatografía en columna. Rendimiento de 270 mg. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,13 (d, 3H), 1,51 (s, 6H), 4,30-4,52 (m, 3H), 5,67 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,28 (d, 2H), 8,47 (s, 1H).

Ejemplo 62.

(S)-N-(2-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)oxazol-4-carboxamida

a) (S)-4-(1-(1-Aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo

15 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(g) partiendo de 2-cloro-6-fluoro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (13,5 mmol, 3 g) y (R)-(2-hidroxiopropil)carbamato de *terc*-butilo (27 mmol, 4,72 g). Rendimiento de 1,3 g. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 1,47 (d, 3H), 3,02-3,19 (m, 2H), 4,30-4,38 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,75 (s, 1H). CL-EM: $[M+1] = 279,17$.

b) (S)-N-(2-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)oxazol-4-carboxamida

20 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(g) partiendo de 2-(2-hidroxiopropan-2-il)oxazol-4-carboxilato de etilo (0,75 mmol, 150 mg) y (S)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0,75 mmol, 209 mg). Rendimiento de 87 mg. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,45 (d, 3H), 1,49 (s, 6H), 3,55-3,61 (m, 1H), 3,66-3,73 (m, 1H), 4,69-4,74 (m, 1H), 5,66 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,88-7,93 (m, 2H), 8,0 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 8,51 (s, 1H). CL-EM: $[M+1] = 432,31$.

Ejemplo 63.

25 (R)-N-(2-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)oxazol-4-carboxamida

a) (R)-4-(1-(1-Aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluoro-benzonitrilo

30 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 3(g) partiendo de 2-cloro-6-fluoro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (14,9 mmol, 3,3 g) y (S)-(2-hidroxiopropil)carbamato de *terc*-butilo (29,8 mmol, 5,23 g). Rendimiento de 2,2 g. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 1,53 (d, 3H), 3,44-3,61 (m, 2H), 4,48-4,54 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,75 (s, 1H). CL-EM: $[M+1] = 279,12$.

b) (R)-N-(2-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)oxazol-4-carboxamida

35 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(g) partiendo de 2-(2-hidroxiopropan-2-il)oxazol-4-carboxilato de etilo (0,5 mmol, 139 mg) y (R)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluoro-benzonitrilo (0,5 mmol, 100 mg). Rendimiento de 27 mg. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,45 (d, 3H), 1,49 (s, 6H), 3,55-3,61 (m, 1H), 3,66-3,73 (m, 1H), 4,67-4,76 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 8,51 (s, 1H). CL-EM: $[M+1] = 432,02$.

Ejemplo 64.

(R)-N-(2-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida

40 a) (R)-N-(2-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(e) partiendo de ácido 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxílico (1,43 mmol, 430 mg) y (R)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (1,43 mmol, 400 mg). Se purificó el producto mediante

cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 410 mg. CL-EM: [M+1] = 561,21.

b) (R)-N-(2-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida

- 5 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(h) partiendo de (R)-N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida (0,73 mmol, 410 mg). Rendimiento de 130 mg. ^1H -RMN (400 MHz; DMSO- d_6): δ 1,42 (s, 6H), 1,44 (d, 3H), 3,56-3,69 (m, 2H), 4,67-4,71 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 7,04 (sa, 1H), 7,40 (sa, 1H), 7,76 (sa, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 12,17 (s, 1H). CL-EM: [M+1] = 431,22.

Ejemplo 65.

- 10 (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida

a) 3,3,3-Trifluoro-N'-hidroxipropanimidamida

- 15 En un matraz que contenía sodio (45,87 mmol, 2,5 g) en MeOH (10 ml), se añadió una suspensión de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (45,87 mmol, 3,2 g) en MeOH (11 ml) usando un embudo de goteo. Tras la adición, se agitó la mezcla durante 15 min. Se filtró la suspensión para retirar el NaCl precipitado. Se enfrió el filtrado hasta 0°C y se añadió 3,3,3-trifluoropropionitrilo (45,87 mmol, 5 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se siguió con el producto en bruto en la siguiente etapa sin purificación. Rendimiento de 3,0 g.

b) 3-(((1-Amino-3,3,3-trifluoropropiliden)amino)oxi)acrilato de etilo

- 20 En un matraz que contenía 3,3,3-trifluoro-N'-hidroxipropanimidamida (21 mmol, 3 g) en ACN (50 ml), se añadió Et_3N (21 mmol, 3,5 ml) a T.A. Se calentó la mezcla resultante a 80°C y se añadió una disolución de propiolato de etilo (25,1 mmol, 2,5 g) en ACN (20 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante la noche. Se evaporó el disolvente y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 3,8 g. ^1H -RMN (400 MHz; DMSO- d_6): δ 1,17 (t, 3H), 3,18 (q, 2H), 4,09 (q, 2H), 5,44 (d, 1H), 6,78 (sa, 2H), 7,70 (d, 1H). CL-EM: [M-1] = 239,17.

c) 2-(2,2,2-Trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

- 25 Se disolvió 3-(((1-amino-3,3,3-trifluoropropiliden)amino)oxi)acrilato de etilo (4,17 mmol, 1 g) en difenil éter (2 ml) y se calentó a 180°C durante 30 min. Se adsorbió la mezcla de reacción sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna. Rendimiento de 120 mg. ^1H -RMN (400 MHz; DMSO- d_6 + D_2O): δ 1,23 (t, 3H), 3,73 (q, 2H), 4,19 (q, 2H), 7,80 (s, 1H). CL-EM: [M+1] = 223,14.

d) 2-(2,2,2-Trifluoroetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

- 30 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(b) partiendo de 2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (3,6 mmol, 0,8 g) y SEM-Cl (4,3 mmol, 0,8 ml). Rendimiento de 602 mg. ^1H -RMN (400 MHz; CDCl_3): δ 0,01 (s, 9H), 0,91 (t, 2H), 1,39 (t, 3H), 3,48 (t, 2H), 3,75 (q, 2H), 4,39 (q, 2H), 5,33 (s, 2H), 7,69 (s, 1H).

e) Ácido 2-(2,2,2-trifluoroetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxílico

- 35 Se disolvió 2-(2,2,2-trifluoroetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (2,41 mmol, 850 mg) en THF (30 ml) y H_2O (20 ml). Se añadió NaOH (4,82 mmol, 200 mg) y se agitó la mezcla a T.A. durante 48 h. Se concentró la mezcla de reacción y se acidificó hasta pH 2 usando HCl 1 N. Se extrajo la mezcla con DCM y se concentró la fase orgánica. Rendimiento de 310 mg. CL-EM: [M+1] = 325,01.

- 40 f) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(e) partiendo de ácido 2-(2,2,2-trifluoroetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxílico (0,98 mmol, 320 mg) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0,98 mmol, 273 mg). Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 310 mg. CL-EM: [M+1] = 585,25.

- 45 g) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(h) partiendo de (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida (0,74 mmol, 430 mg). Rendimiento de 220 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 1,07 (d, 3H), 3,73 (q, 2H), 4,24-4,47 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,80-7,98 (m, 2H), 8,0 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 12,64 (s, 1H). CL-EM: [M+1] = 455,12.

Ejemplo 66.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-carboxamida

a) 2,2,2-Trifluoro-N'-hidroxiacetimidamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 65(a) partiendo de 2,2,2-trifluoroacetnitrilo (558 mmol, 53 g) y NH₂OH.HCl (558 mmol, 39 g). Se usó directamente el producto en bruto para la siguiente etapa. Rendimiento de 70 g.

b) 3-(((1-Amino-2,2,2-trifluoroetiliden)amino)oxi)acrilato de etilo

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 65(b) partiendo de 2,2,2-trifluoro-N'-hidroxiacetimidamida (218,7 mmol, 28 g) y propiolato de etilo (262,5 mmol, 25,7 g). Rendimiento de 45,2 g. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 1,32 (t, 3H), 4,31 (q, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,60 (sa, 2H), 8,29 (d, 1H). CL-EM: [M-1] = 225,34.

c) 2-(Trifluorometil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 65(c) partiendo de 3-(((1-amino-2,2,2-trifluoroetiliden)amino)oxi)acrilato de etilo (4,42 mmol, 1 g). Rendimiento de 177 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 1,28 (t, 3H), 4,27 (q, 2H), 8,16 (s, 1H), 14,27 (sa, 1H). CL-EM: [M+1] = 209,32.

d) 2-(Trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(b) partiendo de 2-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (9,5 mmol, 2 g) y SEM-Cl (11,5 mmol, 2,1 ml). Rendimiento de 1,9 g. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ -0,01 (s, 9H), 0,91 (t, 2H), 1,40 (t, 3H), 3,54 (t, 2H), 4,40 (q, 2H), 5,43 (s, 2H), 7,85 (s, 1H).

e) Ácido 2-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxílico

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(d) partiendo de 2-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (2,06 mmol, 700 mg). Rendimiento de 601 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ -0,07 (s, 9H), 0,82 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 5,85 (s, 2H), 7,78 (s, 1H). CL-EM: [M+1] = 311,07.

f) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(e) partiendo de ácido 2-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxílico (0,97 mmol, 300 mg) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0,97 mmol, 269 mg). Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 230 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ -0,13 (s, 9H), 0,65-0,77 (m, 2H), 1,17 (d, 3H), 3,36-3,43 (m, 2H), 4,21-4,42 (m, 3H), 5,75 (q, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,83-7,88 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,65 (d, 1H). CL-EM: [M+1] = 571,01.

g) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(h) partiendo de (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(trifluorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida (0,39 mmol, 220 mg). Rendimiento de 153 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 1,12 (d, 3H), 4,28-4,49 (m, 3H), 7,01 (d, 1H), 7,82-7,87 (m, 3H), 7,95 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 14,08 (s, 1H). CL-EM: [M+1] = 441,17.

Ejemplo 67.

N-((S)-1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-((S)-1-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida y N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-((R)-1-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

a) 2-((*terc*-Butildifenilsilil)oxi)propanonitrilo

- 5 En un matraz que contenía DL-lactonitrilo (36,3 mmol, 2,8 g) en DCM (25 ml), se añadieron Et₃N (54,7 mmol, 8,1 ml) y cloruro de *terc*-butildifenilsililo (36,3 mmol, 10 g). Se agitó la disolución resultante a T.A. durante 24 h. Se extinguió la mezcla de reacción con H₂O y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 4,52 g. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1,10 (s, 9H), 1,50 (d, 3H), 4,43 (q, 1H), 7,39-7,51 (m, 6H), 7,65 (d, 2H), 7,71 (d, 2H).

10 b) 2-((*terc*-Butildifenilsilil)oxi)-N'-hidroxipropanimidamida

- En un matraz que contenía 2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)propanonitrilo (14,6 mmol, 4,5 g) en MeOH (50 ml), se añadieron NH₂OH.HCl (29,1 mmol, 2 g) y NaHCO₃ (43,7 mmol, 3,6 g). Se agitó la mezcla resultante a 70°C durante la noche. Se extinguió la mezcla con H₂O y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con H₂O, se secó, se filtró y se evaporó. Rendimiento de 4,02 g. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 1,01 (s, 9H), 1,20 (d, 3H), 4,12 (q, 1H), 7,38-7,46 (m, 6H), 7,60-7,64 (m, 4H). CL-EM: [M+1] = 343,12.
- 15

c) 3-(1-((*terc*-Butildifenilsilil)oxi)etil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 5(a) partiendo de 2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-N'-hidroxipropanimidamida (3,24 mmol, 1 g). Rendimiento de 618 mg. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1,07 (s, 9H), 1,46 (t, 3H), 1,52 (d, 3H), 4,53 (q, 2H), 5,09 (q, 1H), 7,30-7,47 (m, 6H), 7,61 (d, 2H), 7,69 (d, 2H).

20 d) 3-(1-Hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo

- Se disolvió 3-(1-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)etil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (5,90 mmol, 2,5 g) en THF y se enfrió hasta 0°C con un baño de hielo. Se añadió lentamente fluoruro de hidrógeno al 70% en piridina (1,5 ml). Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a la temperatura ambiental durante la noche. Se basificó la mezcla de reacción mediante disolución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Se lavaron con agua las fases orgánicas, se secaron, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 897 mg. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1,46 (t, 3H), 1,66 (d, 3H), 4,53 (q, 2H), 5,11 (q, 1H).
- 25

e) N-((S)-1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-((S)-1-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (diastereómero 1) y N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-((R)-1-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (diastereómero 2)

- 30 Se prepararon los compuestos del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(g) partiendo de 3-(1-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (9,67 mmol, 1,8 g) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (9,67 mmol, 2,62 g). Rendimiento de 1,02 g (mezcla de diastereómeros). La reacción produjo la mezcla diastereomérica de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-((S)-1-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida y N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-((R)-1-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida. Se separaron ambos diastereómeros mediante cromatografía en columna.
- 35

Diastereómero 1: ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 1,19 (d, 3H), 1,44 (d, 3H), 4,34 (d, 2H), 4,43-4,51 (m, 1H), 4,91 (q, 1H), 5,84 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,84-7,87 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 9,46 (d, 1H). CL-EM: [M+1] = 419,12.

- Diastereómero 2: ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 1,18 (d, 3H), 1,44 (d, 3H), 4,34 (d, 2H), 4,43-4,50 (m, 1H), 4,91 (q, 1H), 5,84 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 9,46 (d, 1H). CL-EM: [M+1] = 419,07.
- 40

Ejemplo 68.

(S)-N-(2-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-3-(2-hidroxipropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

a) 3-Acetil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo

- 45 En un matraz que contenía 3-(1-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (53,7 mmol, 10 g) en DCM (100 ml), se añadió peryodinano de Dess-Martin (80 mmol, 34,2 g) a 0°C en porciones y se agitó la mezcla resultante a T.A. durante 16 h. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Se

secaron las fases orgánicas, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 9,12 g. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 1,47 (t, 3H), 2,76 (s, 3H), 4,58 (q, 2H).

b) 3-(2-Hidroxipropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo

5 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2(d) partiendo de 3-acetil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (10,8 mmol, 2 g). Rendimiento de 304 mg. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 1,39 (t, 3H), 1,59 (s, 6H), 4,54 (q, 2H). CL-EM: $[M+1] = 201,04$.

c) (S)-N-(2-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-3-(2-hidroxipropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

10 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(g) partiendo de 3-(2-hidroxipropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (1,5 mmol, 300 mg) y (S)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (1,5 mmol, 417 mg). Rendimiento de 160 mg. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,49 (sa, 9H), 3,57-3,64 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 1H), 4,69-4,75 (m, 1H), 5,69 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 9,46 (t, 1H). CL-EM: $[M+1] = 433,17$.

Ejemplo 69.

15 (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(2-hidroxipropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

20 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(g) partiendo de 3-(2-hidroxipropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (2 mmol, 400 mg) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (2 mmol, 556 mg). Rendimiento de 202 mg. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,12 (d, 3H), 1,51 (sa, 6H), 4,34-4,37 (m, 2H), 4,43-4,51 (m, 1H), 5,70 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,83-7,88 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 9,41 (d, 1H). CL-EM: $[M+1] = 433,20$.

Ejemplo 70.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-carboxamida

a) 2-Ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de bencilo

25 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 59(a) partiendo de 2-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de bencilo (7,31 mmol, 3 g) y ácido ciclopropilborónico (14,63 mmol, 1,25 g). Rendimiento de 1,02 g. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; CDCl_3): δ -0,02 (s, 9H), 0,91 (t, 2H), 0,99 (sa, 2H), 1,15 (sa, 2H), 1,87-1,94 (m, 1H), 3,52 (t, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,29-7,43 (m, 5H), 7,59 (s, 1H). CL-EM: $[M+1] = 373,31$.

30 b) Ácido 2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxílico

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 58(e) partiendo de 2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de bencilo (2,68 mmol, 1 g). Rendimiento de 700 mg. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ -0,01 (s, 9H), 0,83-0,94 (m, 6H), 2,01-2,08 (m, 1H), 3,52 (t, 2H), 5,43 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 12,26 (sa, 1H).

35 c) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida

40 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(e) partiendo de ácido 2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxílico (1,41 mmol, 400 mg) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (1,41 mmol, 395 mg). Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 249 mg. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; CDCl_3): δ -0,01 (s, 9H), 0,93 (t, 2H), 0,99 (d, 4H), 1,23 (d, 3H), 1,88-1,95 (m, 1H), 3,52 (t, 2H), 4,29-4,40 (m, 2H), 4,47-4,54 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 6,59 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,49-7,51 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,72 (s, 1H).

d) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-ciclopropil-1H-imidazol-4-carboxamida

45 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(h) partiendo de (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-ciclopropil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida (0,46 mmol, 250 mg). Rendimiento de 70 mg. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,81-0,91 (m, 4H), 1,08

(d, 3H), 1,92-1,97 (m, 1H), 4,27-4,40 (m, 3H), 7,02 (sa, 1H), 7,38 (sa, 1H), 7,85-7,90 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 12,08 (s, 1H). CL-EM: [M+1] = 413,19.

Ejemplo 71.

(S)-N⁴-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-N²,N²-dimetil-1H-imidazol-2,4-dicarboxamida

5 a) 1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 2-etilo

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(d) partiendo de 2-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de bencilo (0,609 mmol, 250 mg) y cianoformiato de etilo (0,91 mmol, 90 mg). Rendimiento de 97 mg. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ -0,08 (s, 9H), 0,91 (t, 2H), 1,42 (t, 3H), 3,57 (t, 2H), 4,43 (q, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 7,30-7,39 (m, 3H), 7,43-7,46 (m, 2H), 7,90 (s, 1H). CL-EM: [M+1] = 405,13.

10 b) Ácido 2-(etoxicarbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxílico

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 58(e) partiendo de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 2-etilo (4,94 mmol, 2 g). Rendimiento de 1,61 g. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ -0,07 (s, 9H), 0,74 (t, 2H), 1,32 (t, 3H), 3,52 (t, 2H), 4,32 (q, 2H), 5,70 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 12,76 (sa, 1H). CL-EM: [M+1] = 315,04.

15 c) (S)-4-((1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)carbamoil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(e) partiendo de ácido 2-(etoxicarbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxílico (3,18 mmol, 1 g) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (3,18 mmol, 890 mg). Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 1,6 g. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 0,01 (s, 9H), 0,80 (t, 2H), 1,15 (d, 3H), 1,30 (t, 3H), 3,48 (t, 2H), 4,34-4,49 (m, 5H), 5,69 (s, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,21 (d, 1H). CL-EM: [M+1] = 575,11.

20 d) Ácido (S)-4-((1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)carbamoil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-carboxílico

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(d) partiendo de (S)-4-((1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)carbamoil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (5,22 mmol, 3 g) e hidróxido de sodio (7,83 mmol, 313 mg). Rendimiento de 1,49 g. CL-EM: [M+1] = 547,28.

30 e) (S)-N⁴-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-N²,N²-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2,4-dicarboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(e) partiendo de ácido (S)-4-((1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)carbamoil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-carboxílico (0,549 mmol, 300 mg) y N,N-dimetilamina (0,824 mmol, 37 mg). Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 207 mg. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ -0,01 (s, 9H), 0,91 (t, 2H), 1,26 (d, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 4,31-4,42 (m, 2H), 4,51-4,57 (m, 1H), 5,74 (s, 2H), 6,59 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,84 (s, 1H). CL-EM: [M+1] = 574,32.

f) (S)-N⁴-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-N²,N²-dimetil-1H-imidazol-2,4-dicarboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(h) partiendo de (S)-N⁴-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-N²,N²-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2,4-dicarboxamida (0,301 mmol, 200 mg). Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 87 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 1,11 (d, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 4,30-4,45 (m, 3H), 7,0 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,84-7,86 (m, 2H), 7,91-7,95 (m, 2H), 13,24 (s, 1H). CL-EM: [M+1] = 444,12.

Ejemplo 72.

45 (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-etoxipropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida

a) 2-(2-Etoxipropan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo y 2-(2-etoxipropan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

En un matraz que contenía 2-(2-hidroxipropan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (0,95 mmol, 300 mg) en DMF (3 ml), se añadió hidruro de sodio al 60% (2,86 mmol, 68 mg) en porciones a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 min. Se añadió EtI (1,91 mmol, 298 mg) y se agitó a la temperatura ambiental durante 6 h. Tras completarse la reacción, se extinguió la mezcla con H₂O, se extrajo con EtOAc. Se lavaron con agua las fases orgánicas, se secaron, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida. La CL-EM mostró la mezcla de 2-(2-etoxipropan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo y 2-(2-etoxi-propan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo. Se continuó con la mezcla en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento de 90 mg (mezcla). CL-EM: [M+1] = 343,42, [M+15]: 357,16.

b) Ácido 2-(2-etoxipropan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxílico

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 58(e) partiendo de la mezcla de 2-(2-etoxipropan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo y 2-(2-etoxipropan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (90 mg). Rendimiento de 70 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ -0,02 (s, 9H), 0,87 (t, 2H), 1,06 (t, 3H), 1,57 (s, 6H), 3,12 (q, 2H), 3,58 (t, 2H), 5,53 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 12,28 (sa, 1H).

c) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-etoxipropan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(e) partiendo de ácido 2-(2-etoxipropan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxílico (1,15 mmol, 380 g) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (1,15 mmol, 320 mg). Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 260 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ -0,01 (s, 9H), 0,80-0,91 (m, 5H), 0,94 (t, 3H), 1,23 (s, 6H), 3,21 (q, 2H), 3,58 (t, 2H), 4,33-4,42 (m, 2H), 4,53-4,59 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,74 (s, 1H). CL-EM: [M+1] = 589,23.

d) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-etoxipropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(h) partiendo de (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-etoxipropan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida (0,39 mmol, 230 mg). Se purificó el producto con cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 102 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 0,96 (t, 3H), 1,10 (d, 3H), 1,49 (s, 6H), 3,08 (q, 2H), 4,30-4,45 (m, 3H), 7,03 (sa, 1H), 7,51 (sa, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,83-7,89 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 12,33 (sa, 1H). CL-EM: [M+1] = 459,34.

Ejemplo 73.

N-((S)-1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-etoxietil)-1H-imidazol-4-carboxamida

a) 2-(1-Hidroxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 33(e) partiendo de 2-acetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (3,33 mmol, 1 g). Rendimiento de 970 mg. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ -0,01 (s, 9H), 0,86 (t, 2H), 1,66 (d, 3H), 2,92 (sa, 1H), 3,52 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 5,02 (m, 1H), 5,41 (q, 2H), 7,66 (s, 1H).

b) 2-(1-Etoxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo y 2-(1-etoxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

Se preparó la mezcla de los compuestos del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 72(a) partiendo de 2-(1-hidroxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (1,66 mmol, 500 mg). Rendimiento de 230 mg (mezcla). CL-EM: [M+1] = 329,21 [M+15]: 343,30.

c) Ácido 2-(1-etoxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxílico

Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 58(e) partiendo de la mezcla de 2-(1-etoxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo y 2-(1-etoxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (600 mg). Rendimiento de 370 mg. ¹H-RMN (400 MHz;

DMSO-*d*₆: δ -0,01 (s, 9H), 0,86 (t, 2H), 1,08 (d, 3H), 1,45 (t, 3H), 3,41 (q, 2H), 3,50 (t, 2H), 4,71 (q, 1H), 5,42 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 12,13 (sa, 1H). CL-EM: [M+1] = 315,12.

d) N-((S)-1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-etoxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida

- 5 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(e) partiendo de ácido 2-(1-etoxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxílico (1,27 mmol, 400 mg) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (1,27 mmol, 350 mg). Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 230 mg. CL-EM: [M+1] = 575,28.

e) N-((S)-1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-etoxietil)-1H-imidazol-4-carboxamida

- 10 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(h) partiendo de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-etoxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida (0,39 mmol, 230 mg). Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 97 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 1,01-1,09 (m, 6H), 1,40 (d, 3H), 3,22-3,40 (m, 2H), 4,27-4,45 (m, 3H), 4,51 (q, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,83-8,04 (m, 4H), 12,47 (s, 1H). CL-EM: [M+1] = 445,23.

15 Ejemplo 74.

(S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-etoxipropan-2-il)oxazol-4-carboxamida

a) 2-(2-Etoxipropan-2-il)oxazol-4-carboxilato de etilo

- 20 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 72(a) partiendo de 2-(2-hidroxipropan-2-il)oxazol-4-carboxilato de etilo (2,50 mmol, 500 mg). Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 260 mg. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1,13 (t, 3H), 1,38 (t, 3H), 1,66 (s, 6H), 3,27 (q, 2H), 4,39 (q, 2H), 8,21 (s, 1H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-etoxipropan-2-il)oxazol-4-carboxamida

- 25 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(g) partiendo de 3-(2-hidroxipropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (1,1 mmol, 250 mg) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (1,1 mmol, 300 mg). Rendimiento de 86 mg. ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 1,0 (t, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,55 (s, 6H), 3,16 (q, 2H), 4,29-4,49 (m, 3H), 7,02 (d, 1H), 7,84-7,87 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H). CL-EM: [M+1] = 460,05.

Ejemplo 75.

- 30 (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-3-carboxamida

a) 5-(2-Hidroxipropil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

- 35 En un matraz que contenía diazoacetato de etilo (52,63 mmol, 6 g) en tolueno (100 ml), se añadió 3-butin-2-ol (78,94 mmol, 6,6 g) a T.A. y se agitó a 100°C durante 5 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 697 mg. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ 1,22-1,28 (m, 3H), 1,39 (t, 3H), 2,72-2,78 (m, 1H), 2,82-2,91 (m, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 4,3 (q, 2H), 6,64 (s, 1 H).

b) 5-(2-Hidroxipropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

- 40 En un matraz que contenía 5-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (15,65 mmol, 3,2 g) en acetona (60 ml), se añadieron Cs₂CO₃ (13,7 g, 99,1 mmol), SEM-Cl (9,3 ml, 51,6 mmol) y se agitó a T.A. durante la noche. Se extinguió la mezcla de reacción mediante la adición de H₂O y se extrajo con EtOAc. Se concentró la fase orgánica y se purificó mediante cromatografía en columna. Rendimiento de 3,8 g. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): δ -0,05 (s, 9H), 0,89 (t, 2H), 1,25 (d, 3H), 1,40 (t, 3H), 2,71-2,83 (m, 3H), 3,57 (t, 2H), 4,34 (q, 2H), 5,79 (s, 2H), 6,74 (s, 1H). CL-EM: [M+1] = 329,14.

c) 5-(2-Oxopropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

- 45 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 68(a) partiendo de 5-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (8,84 mmol, 2,9 g). Rendimiento de 3,8 g. ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃):

δ -0,05 (s, 9H), 0,89 (t, 2H), 1,36 (t, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,57 (t, 2H), 3,76 (s, 2H), 4,34 (q, 2H), 5,80 (s, 2H), 6,82 (s, 1H). CL-EM: [M+1] = 327,26.

d) 5-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

5 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2(d) partiendo de 5-(2-oxopropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (5,24 mmol, 1,7 g) y disolución 3 M de MeMgI en éter (6,78 mmol, 2,2 ml). Rendimiento de 301 mg. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; CDCl_3): δ -0,05 (s, 9H), 0,89 (t, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,38 (t, 3H), 2,76 (s, 2H), 3,57 (t, 2H), 4,34 (q, 2H), 5,81 (s, 2H), 6,76 (s, 1H).

e) Ácido 5-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxílico

10 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(d) partiendo de 5-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,9 mmol, 650 mg). Rendimiento de 1,49 g. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ -0,01 (s, 9H), 0,77 (t, 2H), 1,07 (s, 6H), 2,64 (s, 2H), 3,57 (t, 2H), 4,42 (sa, 1H), 5,76 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 12,60 (sa, 1H). CL-EM: [M+1] = 315,07.

f) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida

15 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 32(e) partiendo de ácido 5-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1H-pirazol-3-carboxílico (1,59 mmol, 500 mg) y (S)-4-(1-(2-amino-propil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (1,59 mmol, 442 mg). Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 295 mg. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ -0,13 (s, 9H), 0,68 (t, 2H), 1,06 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,20 (d, 3H), 2,61 (s, 2H), 3,40 (t, 2H), 4,23-4,42 (m, 3H), 4,51 (s, 1H), 5,54 (d, 1H), 5,68 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,84-7,87 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,40 (d, 1H). CL-EM: [M+1] = 575,01.

g) (S)-N-(1-(3-(3-Cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-3-carboxamida

25 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52(h) partiendo de (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida (0,514 mmol, 295 mg). Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida. Rendimiento de 85 mg. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,06 (s, 6H), 1,13 (d, 3H), 2,67 (s, 2H), 4,25-4,48 (m, 3H), 4,51 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,83-7,88 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 12,78 (s, 1H). CL-EM: [M+1] = 445,18.

Abreviaturas

30 ACN – Acetonitrilo

AIBN – Azobisisobutironitrilo

(Boc)₂O - Dicarbonato de di-*t*-butilo

DCM – Diclorometano

DIAD - Azodicarboxilato de di-*terc*-butilo

35 DIPEA - N,N-diisopropiletilamina

DME - Dimetil éter de etilenglicol

DMF - N,N-Dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

DMAPI - 4-Dimetilaminopiridina

40 Dppf - 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno

EDCI - Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

EtOAc - Acetato de etilo

EtOH – Etanol

HBTU – Hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

HOBt - 1-Hidroxibenzotriazol

5 MeOH – Metanol

MTBE - Metil *terc*-butil éter

NBS - N-bromosuccinimida

NMP - N-metilpirrolidona

T.A. – Temperatura ambiente

10 SEM-Cl - Cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo

TBME - *terc*-Butil metil éter

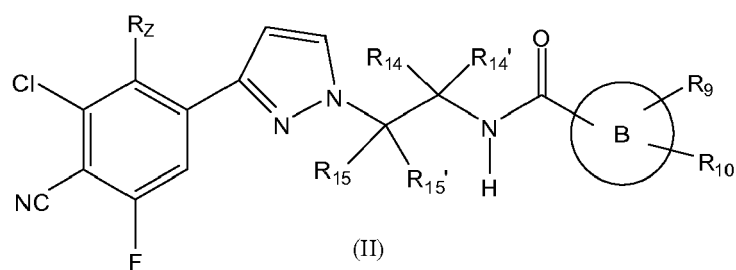
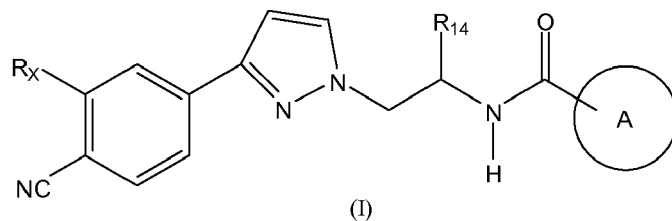
TBDMSCl- *terc*-Butildimetilclorosilano

THF – Tetrahidrofurano

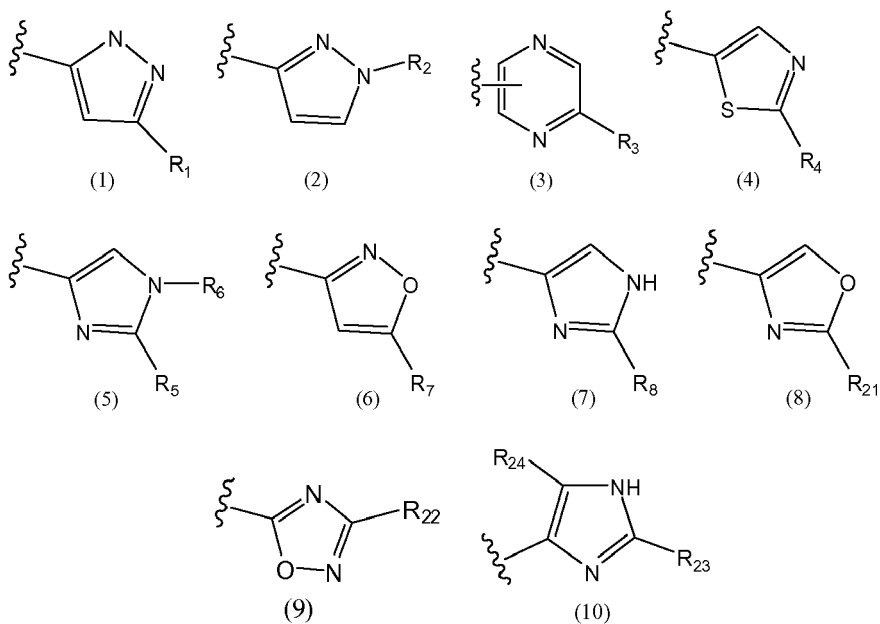
15

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que es de fórmula (I) o (II)



5 en las que el anillo A es uno cualquiera de los siguientes grupos o tautómeros de los mismos



en las que R_X es halógeno o CF_3 ;

10 R_Z es hidrógeno o halógeno;

R_1 es hidroxialquilo C_{3-7} , imidazolilo o $-R_A-OC(O)-R_B$;

R_A es alquilo C_{1-7} ;

R_B es alquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} o carboxialquilo C_{1-7} ;

R₂ es alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇, metilpirazolilo o pirimidinilo;

R₃ es halógeno o piridinilo;

R₄ es piridinilo;

5 R₅ es alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇, ciano, hidroxialquilo C₁₋₇, oxoalquilo C₁₋₇, halógeno o metilpirazolilo;

R₆ es alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₇, cianoalquilo C₁₋₇ o alcocicarbamoil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇;

R₇ es hidroxialquilo C₄;

10 R₈ es halógeno, alquilo C₂₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇, ciano, carboxilo, oxoalquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, tetrahidro-2H-tiopirano o -C(O)-NHR₂₀;

15 R₉ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, amino, ciano, oxo, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, alcóxilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, cianoalquilo C₁₋₇, aminoalquilo C₁₋₇, oxoalquilo C₁₋₇, alcóxi C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, alquilamino C₁₋₇, hidroxialquilamino C₁₋₇, alcóxi C₁₋₇-alquilamino C₁₋₇, alquilamino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, hidroxialquilamino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, hidroxiaminoalquilo C₁₋₇, alcocicarbamoil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, -C(O)R₁₁, -OC(O)R₁₇, -NH-C(O)R₁₈, -NHSO₂-R₁₉ o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-12 miembros opcionalmente sustituido, estando cada grupo unido al anillo B mediante un enlace o mediante un grupo de unión de alqueno C₁₋₇;

R₁₀ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇, oxo, hidroxialquilo C₁₋₇, oxoalquilo C₁₋₇ o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

20 R₁₁ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₇, alcóxilo C₁₋₇, NR₁₂R₁₃, o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-12 miembros opcionalmente sustituido;

R₁₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇, alcóxilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, aminoalquilo C₁₋₇ o alquil C₁₋₇-aminoalquilo C₁₋₇;

R₁₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

25 R₁₄ y R₁₅ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R₁₄' y R₁₅' son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₇, o R₁₄' y R₁₅' forman juntos un enlace;

R₁₇ es alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇, alcóxilo C₁₋₇, aminoalquilo C₁₋₇, alquilamino C₁₋₇ o alquilamino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇;

30 R₁₈ es alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇, aminoalquilo C₁₋₇, alquilamino C₁₋₇ o alquilamino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇;

R₁₉ es alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇;

R₂₀ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₇ o alcóxilo C₁₋₇;

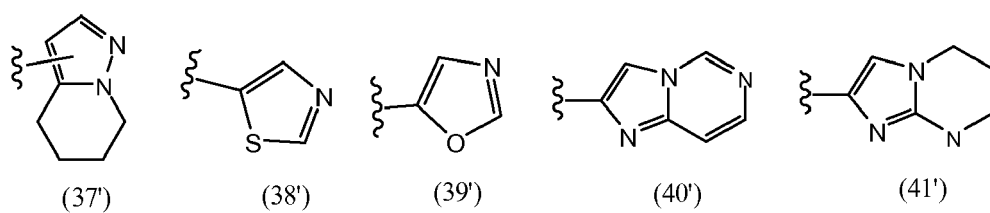
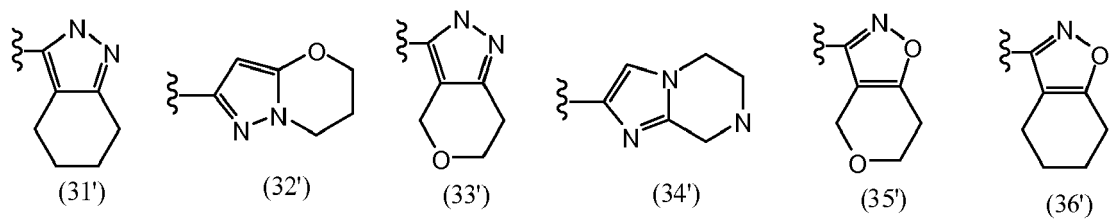
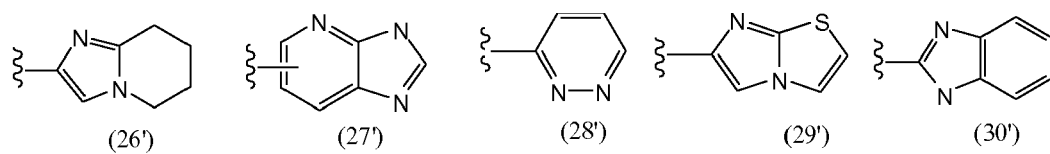
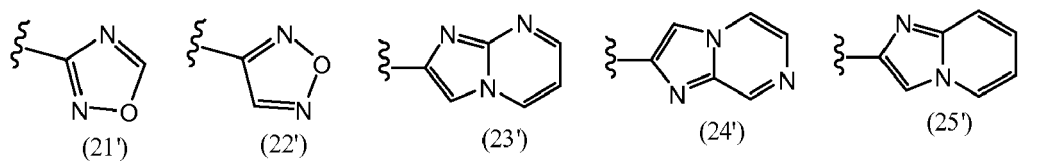
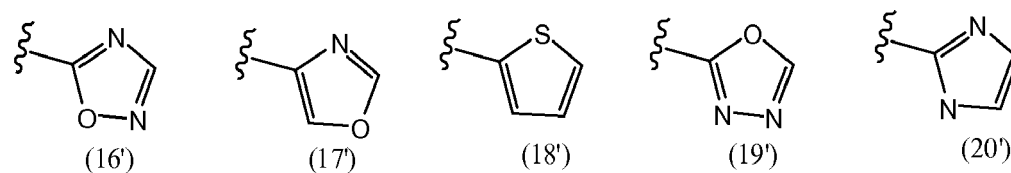
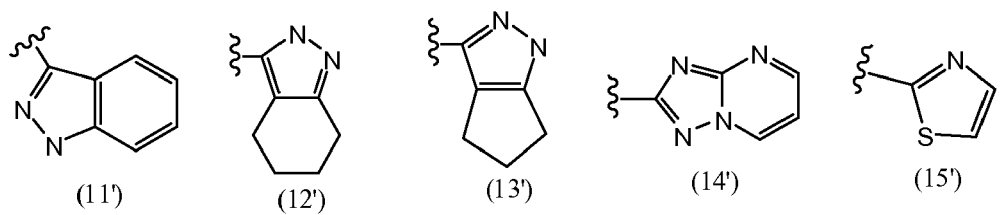
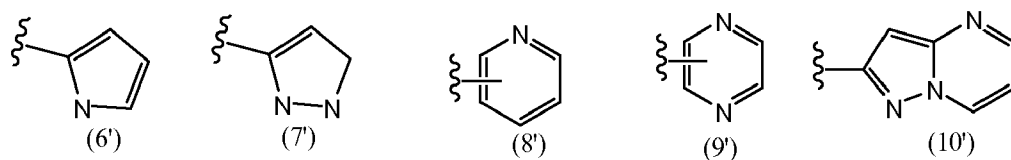
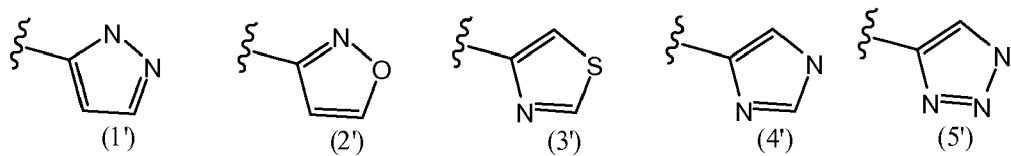
R₂₁ es cianoalquilo C₁₋₇ o, en caso de que R_x sea CF₃, R₂₁ también puede ser hidroxialquilo C₁₋₇;

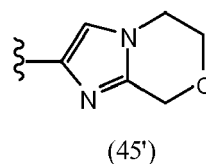
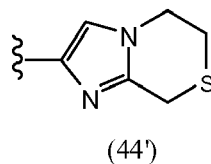
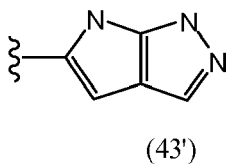
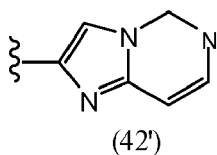
R₂₂ es hidroxialquilo C₁₋₇;

35 R₂₃ es alquilo C₁₋₇ o hidroxialquilo C₁₋₇;

R₂₄ es hidroxilo, halógeno o alcóxilo C₁₋₇;

el anillo B es uno cualquiera de los siguientes grupos o tautómeros de los mismos





o es una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

con la condición de que el compuesto de fórmula (II) no sea ninguno de los siguientes compuestos:

- (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 5 (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;
- (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;
- (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;
- 10 (S)-5-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)isoxazol-3-carboxamida;
- N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)isoxazol-3-carboxamida;
- (S)-5-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)isoxazol-3-carboxamida;
- (S)-N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 15 (R)-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}-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- (S)-N-{1-[3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(piridin-3-il)tiazol-4-carboxamida;
- 20 (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;
- (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;
- (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;
- 25 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida;
- (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;
- (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;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida;
- 30 (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;

- (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]oxazin-2-carboxamida;
- (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;
- 5 (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;
- (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;
- (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.
- 10 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula (I) en la que R_x es halógeno, R_{14} es alquilo C_{1-7} y el anillo A es cualquiera de los grupos (1), (2), (3), (5), (6), (7) u (8).
3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R_x es cloro, R_{14} es metilo y el anillo A es cualquiera de los grupos (1), (2), (5), (6) o (7), R_1 es hidroxialquilo C_{3-7} , imidazolilo o carboxi-alquilo C_{1-7} , carboniloxialquilo C_{1-7} , R_2 es alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} o metilpirazolilo, R_5 es alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , hidroxialquilo C_{1-7} o metilpirazolilo, R_6 es alquilo C_{1-7} , cianoalquilo C_{1-7} o hidroxialquilo C_{1-7} y R_8 es alquilo C_{1-7} , halógeno, oxoalquilo C_{1-7} o hidroxialquilo C_{1-7} .
- 15 4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula (II) en la que R_{14} es alquilo C_{1-7} , R_{14}' , R_{15} y R_{15}' son hidrógeno, el anillo B es cualquiera de los grupos (1'), (2'), (3'), (4'), (8'), (16'), (17'), (21'), (23'), (24'), (25'), (26'), (29'), (39'), (40'), (42') o (43'), R_9 es hidrógeno, halógeno, ciano, oxo, alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , haloalquilo C_{1-7} , cianoalquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , oxoalquilo C_{1-7} , -NH-SO₂- R_{19} o un anillo heterocíclico de 5-12 miembros opcionalmente sustituido, estando cada grupo R_9 unido al anillo B mediante un enlace o mediante un grupo de unión de alquileo C_{1-7} , R_{10} es hidrógeno, alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-7} , y R_{19} es alquilo C_{1-7} .
- 20 5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que el anillo heterocíclico de 5-12 miembros es un anillo de pirazol, piridina, isoxazol o imidazol, que se une al anillo B mediante un enlace o mediante un grupo de unión de alquileo C_{1-7} .
- 25 6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que el anillo heterocíclico de 5-12 miembros contiene 1-3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , halógeno o hidroxialquilo C_{1-7} .
7. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R_z es hidrógeno o fluoro, R_{14} es metilo, R_{14}' , R_{15} y R_{15}' son hidrógeno, el anillo B es cualquiera de los grupos (1'), (2'), (4'), (17'), (21') o (25'), R_9 es hidrógeno, halógeno, ciano, oxo, alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , haloalquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-3} , cianoalquilo C_{1-7} , pirazolilo, N-metilpirazolilo, piridinilo, isoxazolilo, imidazolilo o imidazolilmetilo, y R_{10} es hidrógeno, alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-7} .
- 30 8. Compuesto según la reivindicación 1, compuesto que es
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)oxazol-5-carboxamida;
- 35 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
- 40 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5,7-dimetilimidazo[1,2-c]pirimidin-2-carboxamida;
- (S)-5-((1H-imidazol-1-il)metil)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)isoxazol-3-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-2-

carboxamida;

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1,6-dihidropirrolo[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxamida;

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-6-nitroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida;

5 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida;

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

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

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

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

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1'-metil-1'H-1,4'-bipirazol-3-carboxamida;

15 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H,2'H-3,3'-bipirazol-5-carboxamida;

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

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3,3'-bipiridin-6-carboxamida;

20 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-6-(3,3-dimetilureido)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida;

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-6-(metilsulfonamido)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida;

N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-idroxi-2-metilpropil)isoxazol-3-carboxamida;

25 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida;

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(isoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida;

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

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

30 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-2-(2-propen-2-il)oxazol-4-carboxamida;

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-N5-ciclopropilisoxazol-3,5-dicarboxamida;

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

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

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

35 N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-idroxi-etil)-1H-imidazol-4-carboxamida ;

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

- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida ;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-2-ciclopropil-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- 5 (S)-N⁴-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-imidazol-2,4-dicarboxamida:
- ácido 4-(1-(3-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il-carbamoil)-1H-pirazol-5-il)etoxi)-4-oxobutanoico;
- (S)-5-cloro-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)pirazin-2-carboxamida;
- 10 N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-((S)-2-hidroxiopropil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- (S)-1-butil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1'-metil-1'H-1,4'-bipirazol-3-carboxamida;
- 15 N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-((R)-2-hidroxiopropil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- (S)-2-bromo-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;
- N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(1-hidroxi-2-metilpropil)isoxazol-3-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-(2-cianoetil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-(1-cianoetil)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- 20 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-(2-metilprop-1-enil)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-ciclo-propil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida;
- 25 N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-hidroxietyl)-1H-imidazol-4-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-isopropil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- (S)-2-butil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- 30 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-ciclopropil-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- (S)-N⁴-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-imidazol-2,4-dicarboxamida;
- (S)-N-(1-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)oxazol-4-carboxamida

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. Compuesto según la reivindicación 1, compuesto que es

(S)-N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)oxazol-4-carboxamida;

(R)-N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)oxazol-4-carboxamida;

5 (R)-N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-carboxamida;

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

N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-((S)-1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;

10 N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-((R)-1-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;

(S)-N-(2-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propil)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;

15 (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;

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

(S)-N⁴-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-N²,N²-dimetil-1H-imidazol-2,4-dicarboxamida;

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

20 N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-ciano-5-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-(1-etoxietil)-1H-imidazol-4-carboxamida;

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

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

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de un estado dependiente del receptor de andrógenos, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto.

30 12. Compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que el estado dependiente del receptor de andrógenos es cáncer de próstata.