



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-069611- -00000-0000

Fecha: 2012-04-27 15:58:48

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 186

# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

## PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° \_\_\_\_\_

54. TÍTULO COMPUESTOS QUE MODULAN EL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS

\_\_\_\_\_

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 231/14

71. SOLICITANTE ORION CORPORATION

DOMICILIO Espoo, Finlandia

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. \_\_\_\_\_



No. 12-069611-00000-0000

Fecha: 2012-04-27 15:58:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 186

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE  
(71)

Nombre: **ORION CORPORATION**

Dirección: Orionintie 1, FL-02200 Espoo,  
Finlandia.

Nacionalidad o domicilio: Espoo, Finlandia.

Lugar de Constitución: Finlandia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE  
O APODERADO  
(74)

Nombre: **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ  
D'ALEMAN**

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882  
TP 20824 CSJ

4

INVENTOR (ES)  
(72)

Nombre: **VER HOJA ANEXA**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FI2010/000065 Fecha 27 de octubre de 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/051540 A1 Fecha 05 de mayo de 2011

6 TITULO (54) COMPUESTOS QUE MODULAN EL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS

7 Clasificación Internacional (51) C07D 231/14

8 Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

27 de octubre de 2009

(31) Número de Solicitud

61/255,159

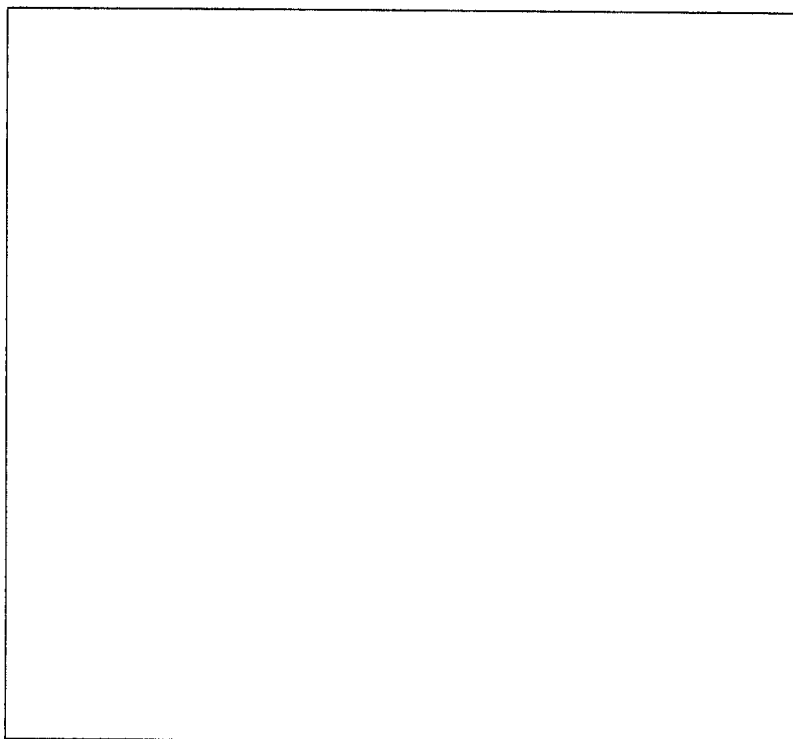
9 Comprobante de pago No. 12-40419 // 12-40423 Fecha 25 de abril de 2012

10

ANEXOS

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

As. P-3278

## **ANEXO**

### **INVENTORES**

#### **WOHLFAHRT, Gerd**

1.) (Vattuniemenkatu 14 C 35, FI-00210 Helsinki, Finlandia.);

#### **TÖRMÄKANGAS, Olli**

2.) (Rossinpolku 2 d 4, Fin-20380, Turku, Finlandia);

#### **SALO, Harri**

3.) (Puolikontie 6 c, Fin-20300, Turku, Finlandia );

#### **HÖGLUND, Lisa**

4.) (Kaniikintie 17, Fin-20300, Turku, Finlandia.);

#### **KARJALAINEN, Arja**

5.) (Iltatie 4 b 6, Fin-02210, Espoo, Finlandia);

#### **KNUUTTILA, Pia**

6.) (Väinämöisenkatu 5, Fin-20660, Littoinen, Finlandia);

#### **HOLM, Patrik**

7.) (Nilsbynkaari 77, Fin-21630, Lielähti tl, Finlandia);

#### **RASKU, Sirpa**

8.) (Kavaljeerintie 14 b 10, Fin-01520, Vantaa, Finlandia);

#### **VESALAINEN, Annina**

9.) (Kohmontie 10 a 26, Fin-20540, Turku, Finlandia).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -

Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0040419

Bogotá D.C., Abril 25 de 2012 - 10:23:37

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643 RE

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO     | CUENTA | No. PAGO   | FECHA PAGO | VR. PAGO     |
|--------------|-----------|--------|------------|------------|--------------|
| RECIBO DE CA | 999999999 | 35197  | 11/04/2012 |            | 1.120.000.00 |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 35198  | 11/04/2012 |            | 1.120.000.00 |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 35199  | 11/04/2012 |            | 1.120.000.00 |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 35200  | 11/04/2012 |            | 1.120.000.00 |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 39149  | 23/04/2012 |            | 100.000.00   |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 39182  | 23/04/2012 |            | 30.000.00    |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 39183  | 23/04/2012 |            | 30.000.00    |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                                   | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO  |
|---------------------------|--------------------------------------------|--------------|--------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN | 590.000.00   | 590.000.00   |
|                           |                                            |              | \$590.000.00 |

SON: \*\*QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-069611- -00000-0000

Fecha: 2012-04-27 15:58:48 Dep. 2020 DIR NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 186

000003

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 25 de 2012 - 10:23:39

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -

Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0040423

Bogotá D.C., Abril 25 de 2012 - 10:23:37

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

RE

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO     | CUENTA | No. PAGO   | FECHA PAGO | VR PAGO      |
|--------------|-----------|--------|------------|------------|--------------|
| RECIBO DE CA | 999999999 | 35197  | 11/04/2012 |            | 1.120.000.00 |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 35198  | 11/04/2012 |            | 1.120.000.00 |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 35199  | 11/04/2012 |            | 1.120.000.00 |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 35200  | 11/04/2012 |            | 1.120.000.00 |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 39149  | 23/04/2012 |            | 100.000.00   |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 39182  | 23/04/2012 |            | 30.000.00    |
| RECIBO DE CA | 999999999 | 39183  | 23/04/2012 |            | 30.000.00    |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

CANT. RENTISTICO  
1 50005-01-01 SOLICITUDES

CONCEPTO  
1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL  
A LAS 10 INICIALES

| Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO |
|--------------|-------------|
| 30.000.00    | 30.000.00   |
|              | \$30.000.00 |

SON: \*\*TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\*

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-069611- -00000-0000

Fecha: 2012-04-27 15:58:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 186

000004

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 25 de 2012 - 10:23:39



0-1-14

P-2441  
P 11630900  
361.10-004.690

P. 2441

# COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

## PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)  
  
en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de  
  
ORION CORPORATION  
  
una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de  
  
FINLANDIA  
  
y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en  
  
ORIONINTIE 1, FI-02200 ESPOO, FINLANDIA

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

Solicitud de Patente No. PCT/FI2008/000090

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculta (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en  
This is to certify that Arja Weckman, Kari Kantola  
are legally authorized to sign on behalf of  
Orion Corporation  
and she/he has/they have signed this document in my presence.

Espoo 21-01-2010



Firma / signature

## POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned  
  
Arja Weckman and Kari Kantola  
  
legal representative(s) of  
  
ORION CORPORATION  
  
an organization existing under the laws of FINLAND  
  
and in present execution of its business activity, domiciled at  
  
ORIONINTIE 1, FI-02200 ESPOO, FINLAND

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

Patent Application No. PCT/FI2008/000090

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at Espoo

000005

on this 11th day of January of 2010

Firma / signature

**APOSTILLE**  
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Maa: Suomi

Tämän yleisen asiakirjan:

2. on allekirjoittanut: Tanja Tams

3. toimiessaan: julkisena notaarina

4. Siinä oleva sinetti/leima on Espoon maistraatin

Todistetaan

5. Espoo

6. 21 päivänä tammikuuta 2010

7. Heidi Rantatulkkila julkisena notaarina

8. No 169

Maksu: 10 €

9. Sinetti/leima:



10. Allekirjoitus:

. 000006

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Maa: Suomi  
País: Finlandia

Tämän yleisen asiakirjan:  
El presente documento público:

2. on allekirjoittanut  
ha sido firmado por Tanja Tams

3. toimiessaan julkisena notaarina  
actuando en su calidad de Notario Público

4. Siinä oleva sinetti/leima on Espoon maistraatin  
y lleva el timbre/sello de Juzgado Municipal de Espoo

Todistetaan  
Lo que se certifica

5. Espoo en Espoo  
6. 21 päivänä tammikuuta 2010  
21 de enero 2010

7. Heidi Rantatulkkila julkisena notaarina  
por Heidi Rantatulkkila, Notario Público

8. No 169  
Numero 169

9. Sinetti/leima: Timbre/sello:  
10. Allekirjoitus: Firmado:  
Firma

Certifico que la anterior es una traducción oficial, cierta y correcta del documento original adjunto.

KAJA DE CORTES  
TRADUCTORA OFICIAL  
REG. No. 0085 - U.N.C.

*Kaja de Cortes* 000007

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

2010 MAR -5 A 7:46

*YCA*  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTA D.C.

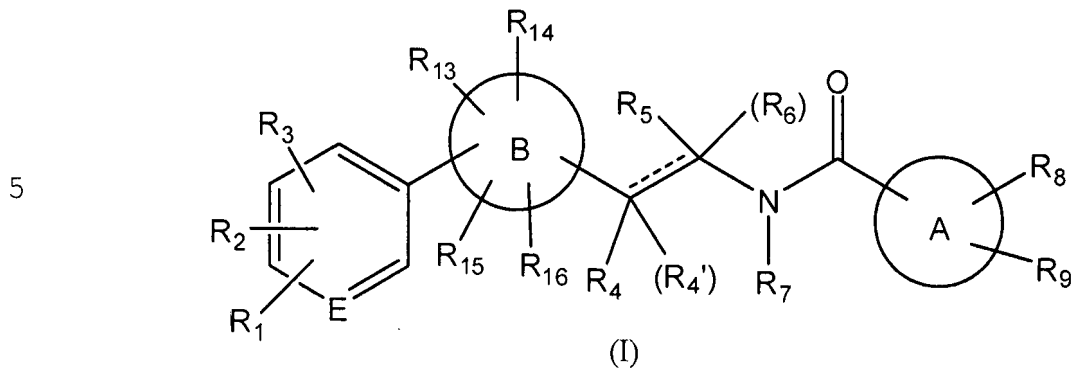
RESPONSABILIDAD  
DEL TEXTO

013928

*Valga De Cortes*  
CUYA FIRMADA EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
AS FUNCIONES INDICADAS

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se describen los compuestos de la fórmula (I)



en donde  $R_1$  hasta  $R_{16}$ , A, B y E son como se definen en las reivindicaciones y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de la fórmula (I) poseen utilidad como moduladores del receptor de andrógenos de tejido selectivo (SARM) y son particularmente útiles como medicamentos en el tratamiento de cáncer de próstata y otras afecciones y enfermedades dependientes del AR donde se desea el antagonismo

15 AR.

000008

## COMPUESTOS QUE MODULAN EL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS

### CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos  
5 terapéuticamente activos y sales y ésteres farmacéuticamente  
aceptables de los mismos útiles en el tratamiento del receptor  
nuclear, especialmente receptor de esteroide, y en particular  
receptor de andrógenos (AR, por sus siglas en inglés) dependiente  
de las afecciones y enfermedades, y a composiciones farmacéuticas  
10 que contienen tales compuestos. En particular, la invención  
describe carboxamida no esteroideal y compuestos estructurados de  
acil hidrazona que tienen utilidad como moduladores del receptor  
de andrógenos de tejido selectivo (SARM, por sus siglas en  
inglés). Los compuestos de la invención, que poseen actividad  
15 antagonista de AR, son útiles para tratar pacientes que requieren  
terapia antagonista de receptor de andrógenos. En particular, los  
antagonistas AR de la invención son útiles en el tratamiento o  
prevención de cáncer, particularmente cáncer dependiente de AR  
tal como cáncer de próstata, y otras enfermedades donde el  
20 antagonismo AR se desea.

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

25 En años recientes, ha existido un creciente interés en el  
desarrollo de moduladores no esteroideales para receptores de  
esteroides para uso terapéutico. Se ha demostrado que los  
ligandos no esteroideales pueden alcanzar mejor selectividad de

receptor y mejores propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacológicas. Para el receptor de andrógenos (AR), los antagonistas no esteroideos (antiandrógenos) se usan ahora clínicamente para contrarrestar las acciones indeseables de andrógenos excesivos.

Los andrógenos, que funcionan a través del AR, son esenciales para el inicio y avance del cáncer de próstata. Así, el tratamiento de cáncer de próstata avanzado implica terapias de andrógeno-ablación, tal como castración quirúrgica o manipulación hormonal usando agonistas de hormona que libera gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés), anti-andrógenos o ambos. Aunque tales terapias inicialmente llevan a regresión de la enfermedad, eventualmente todos los pacientes avanzan a una etapa tardía resistente a la castración que es refractaria a terapias actuales. El cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC, por sus siglas en inglés) se asocia con niveles incrementados de AR. La primera generación anti-andrógenos tales como propiedades agonísticas de visualización de bicalutamida en células fabricadas por ingeniería para expresar niveles AR superiores. La expresión AR incrementada in vitro e in vivo, ha demostrado conferir resistencia de líneas celulares de cáncer de próstata para terapia anti-andrógenos. Para superar los problemas de resistencia, la segunda generación de anti-andrógenos que retienen el antagonismo en células que expresan AR en exceso puede tener utilidad en el tratamiento de CRPC.

Los antagonistas del receptor de andrógenos no esteroidal se han descrito recientemente por ejemplo, en publicaciones de patentes EP 100172, EP 1790640, US 6,087,509, US 6,618,099, US

7271188, WO 03/057669, WO 2004/099188, WO 2006/133567, WO 2008/124000, WO 2009/028543 y WO 2009/055053.

Los compuestos estructurados de carboxamida relacionados se han descrito en la WO 2008/062878.

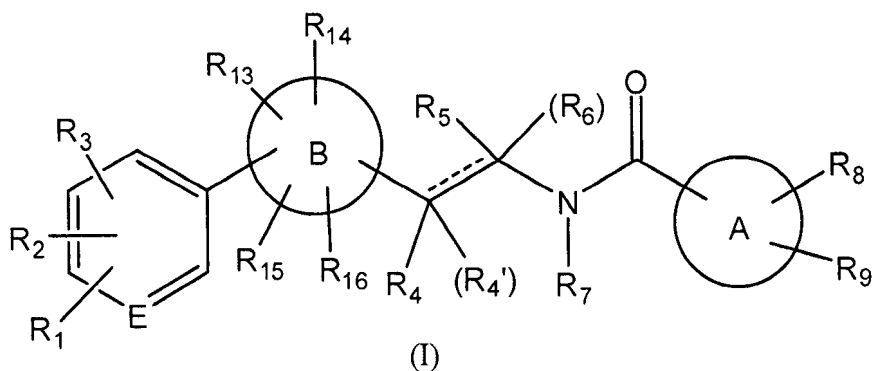
5

### SUMARIO DE LA INVENCION

Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) o (I') son potentes moduladores del receptor de andrógenos (AR), en particular antagonistas AR. Los compuestos de la fórmula (I) o (I') muestran notablemente alta afinidad y actividad antagónica fuerte en el receptor de andrógenos. También en células que sobre expresan AR ("células que sobre expresan AR") los compuestos de la invención poseen desde antagonismo AR alto hasta completo mientras que exhiben solamente agonismo mínimo. Los compuestos de la invención también inhiben efectivamente la proliferación de línea celular de cáncer prostático. Por lo tanto, los compuestos de la invención tienen potencial bajo para interacciones fármaco-fármaco, perfil de seguridad favorable y solubilidad de agua suficiente.

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

La presente invención proporciona compuestos estructurados de carboxamida novedosos de la fórmula (I)



. 000011

en donde

$R_1$  es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro o anillo  
5 heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

$R_2$  es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilo  $C_{1-7}$ ,  
haloalquilo  $C_{1-7}$ , hidroxialquilo  $C_{1-7}$ , tioalquilo  $C_{1-7}$  o alcoxi  $C_{1-7}$ ;

$R_3$  es hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_{1-7}$ ,

o  $R_2$  y  $R_3$  junto con los átomos de carbono a los cuales se  
10 enlazan forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 ó 6  
miembros opcionalmente sustituido;

en donde al menos dos de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  no son hidrógeno;

$R_4$ ,  $R_4'$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son, independientemente, hidrógeno,  
alquilo  $C_{1-7}$ , haloalquilo  $C_{1-7}$  o hidroxialquilo  $C_{1-7}$ ;

15 el átomo del anillo E es C o N;

la línea punteada significa un enlace doble opcional;

A es un anillo heterocíclico de 5-12 miembros;

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

20  $R_8$  es hidrógeno, hidroxí, halógeno, nitro, amino, ciano,  
oxo, alquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ , haloalquilo  $C_{1-7}$ , hidroxialquilo  $C_{1-7}$ ,  
cianoalquilo  $C_{1-7}$ , aminoalquilo  $C_{1-7}$ , oxoalquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$   
alquilo  $C_{1-7}$ , metilsulfonamidoalquilo  $C_{1-7}$ , oxiranalquilo  $C_{1-7}$ ,  
alquilamino  $C_{1-7}$ , hidroxialquilamino  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$  alquilamino  
25  $C_{1-7}$ , alquilamino  $C_{1-7}$  alquilo  $C_{1-7}$ , hidroxialquilamino  $C_{1-7}$  alquilo  
 $C_{1-7}$ , hidroxiiminoalquilo  $C_{1-7}$ , haloalquilhidroxí  $C_{1-7}$  alquilo  $C_{1-7}$ ,  
-C(O) $R_{10}$ , -OC(O) $R_{17}$ , -NH-C(O) $R_{18}$  o un anillo heterocíclico o  
carbocíclico de 5-12 miembros opcionalmente sustituido, cada

. 000012

grupo opcionalmente ligado a anillo A por medio de ligador alquilenos  $C_{1-7}$ ;

$R_9$  es hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-7}$ , oxo, hidroxialquilo  $C_{1-7}$ , oxoalquilo  $C_{1-7}$  o un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, cada grupo opcionalmente ligado a anillo A por medio de ligador alquilenos  $C_{1-7}$ ;

$R_{10}$  es hidrógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-7}$ , hidroxialquilo  $C_{1-7}$ , haloalquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ ,  $NR_{11}R_{12}$ , o un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5-12 miembros opcionalmente sustituido;

10  $R_{11}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-7}$ , hidroxialquilo  $C_{1-7}$ , aminoalquilo  $C_{1-7}$ , alquilo  $C_{1-7}$  aminoalquilo  $C_{1-7}$ ,

$R_{12}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-7}$ ;

$R_{13}$  y  $R_{14}$  son, independientemente, hidrógeno, alquilo  $C_{1-7}$ , halógeno, ciano o hidroxialquilo  $C_{1-7}$ ;

15  $R_{15}$  y  $R_{16}$  son, independientemente, hidrógeno, oxo, tioxo, alquilo  $C_{1-7}$  o ciano;

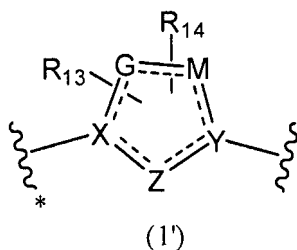
$R_{17}$  es alquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ , aminoalquilo  $C_{1-7}$  o alquilamino  $C_{1-7}$  alquilo  $C_{1-7}$ ;

20  $R_{18}$  es alquilo  $C_{1-7}$ , aminoalquilo  $C_{1-7}$  o alquilamino  $C_{1-7}$  alquilo  $C_{1-7}$ ;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una clase de compuestos preferidos de la fórmula (I) son compuestos en donde B es un grupo de la fórmula (1') los sustituyentes de B son  $R_{13}$  y  $R_{14}$

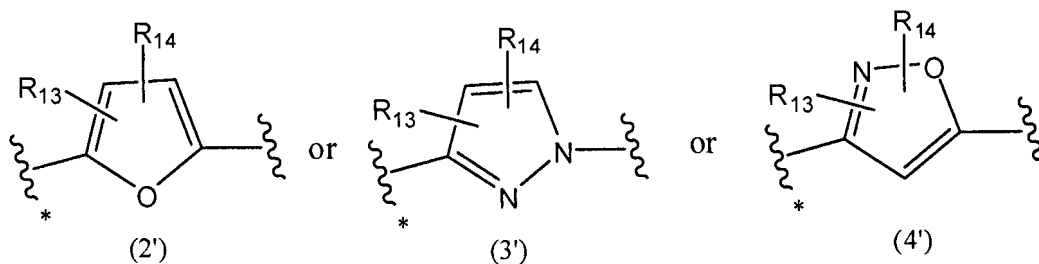
25



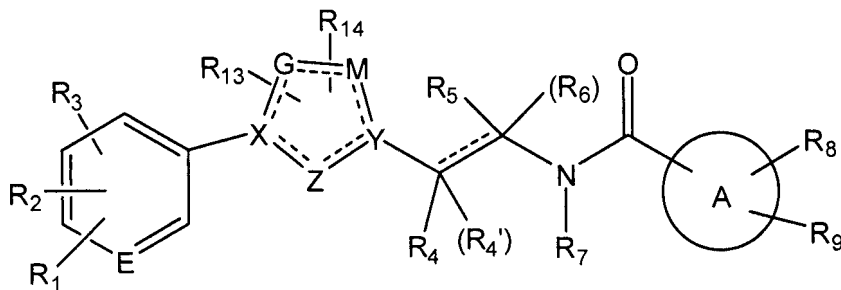
: 000013

en donde Z es O, N, C=O o C=S; X es C o N; Y es C o N; G es CH, C=O o C=S y M es CH u O; una línea punteada significa un enlace doble opcional, el asterisco significa el punto de unión al anillo, y R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son como se definen arriba para los  
5 compuestos de la fórmula (I).

En otra clase de compuestos preferidos de la fórmula (I) son compuestos en donde B es un grupo de la fórmula (2'), (3') o (4') los sustituyentes de B son R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> que son de nuevo como se definen arriba para los compuestos de la fórmula (I), y el  
10 asterisco significa el punto de unión al anillo.



15 En otra clase de compuestos preferidos de la fórmula (I) son compuestos de la fórmula (II), en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>', R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, A, E, Z, X, Y, G y M son como se definen arriba para los compuestos de la fórmula (I).

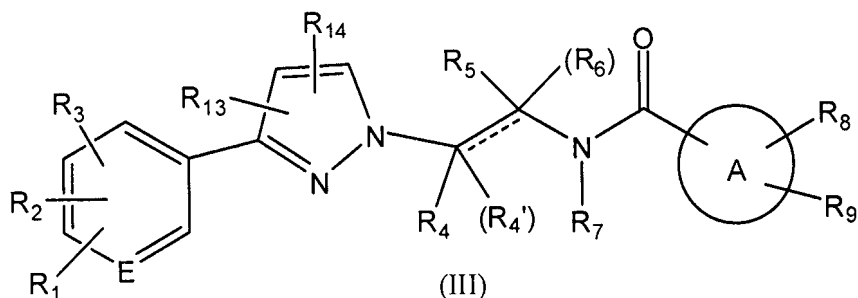


(II)

25 En una clase de compuestos preferidos de la fórmula (I) son compuestos de la fórmula (III), en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>', R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, A y E son como se definen arriba para los compuestos de la fórmula (I).

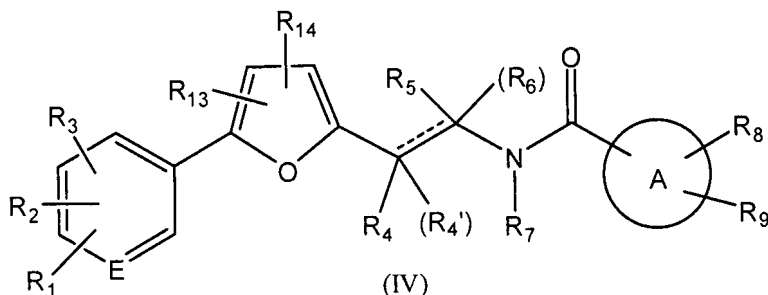
. 000014

5



10

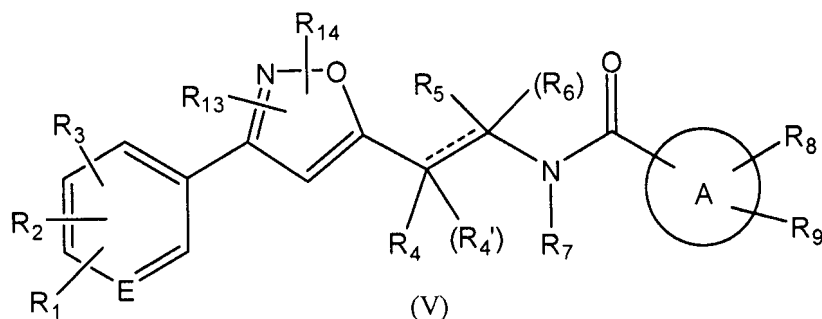
En otra clase de compuestos preferidos de la fórmula (I) son compuestos de la fórmula (IV), en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_4'$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ , A y E son como se definen arriba para los compuestos de la fórmula (I).



15

En otra clase de compuestos preferidos de la fórmula (I) son compuestos de la fórmula (V), en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_4'$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ , A y E son como se definen arriba para los compuestos de la fórmula (I).

20

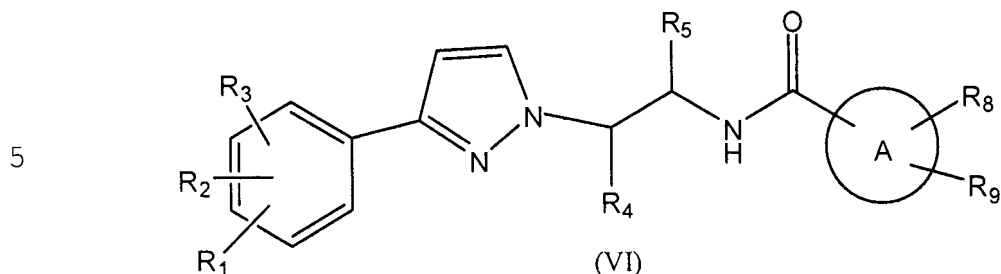


25

En otra clase de compuestos preferidos de la fórmula (I) son compuestos de la fórmula (VI), en donde  $R_1$  es halógeno, metilo, ciano, nitro o trifluorometilo;  $R_2$  es ciano, halógeno o nitro;  $R_3$  es hidrógeno, halógeno o metilo;  $R_4$  es hidrógeno o metilo;  $R_5$  es

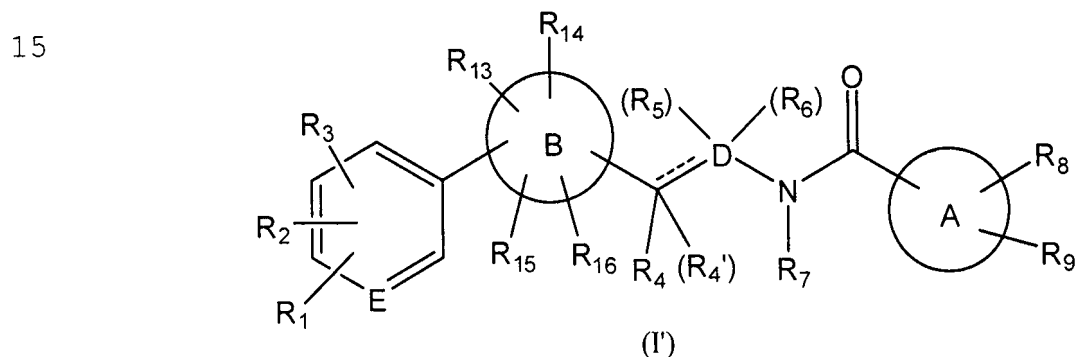
000015

hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>; A, R<sub>8</sub>, y R<sub>9</sub> son como se definen arriba para los compuestos de la fórmula (I).



Una subclase preferida de compuestos de la fórmula (VI) son compuestos, en donde R<sub>1</sub> es halógeno, R<sub>2</sub> es ciano; R<sub>3</sub> es hidrógeno, halógeno o metilo; R<sub>4</sub> es hidrógeno, R<sub>5</sub> es metilo, y A, R<sub>8</sub>, y R<sub>9</sub> son como se definen arriba para los compuestos de la fórmula (I).

En el otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de compuestos estructurados de acil hidrazona y estructurados de carboxamida de la fórmula (I')



20 en donde

R<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro o anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

R<sub>2</sub> es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-7</sub>, tioalquilo C<sub>1-7</sub> o alcoxi C<sub>1-7</sub>;

25 R<sub>3</sub> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>,

o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> junto con los átomos de carbono a los cuales se enlazan forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

. 000016

en donde al menos dos de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  no son hidrógeno;

$R_4$ ,  $R_4'$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son, independientemente, hidrógeno, alquilo  $C_{1-7}$ , haloalquilo  $C_{1-7}$  o hidroxialquilo  $C_{1-7}$ ;

el átomo del anillo E es C o N;

5 D es C o N;

la línea punteada significa un enlace doble opcional;

A es un anillo heterocíclico de 5-12 miembros;

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

10  $R_8$  es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, amino, ciano, oxo, alquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ , haloalquilo  $C_{1-7}$ , hidroxialquilo  $C_{1-7}$ , cianoalquilo  $C_{1-7}$ , aminoalquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$  alquilo  $C_{1-7}$ , metilsulfonamidoalquilo  $C_{1-7}$ , oxiranalquilo  $C_{1-7}$ , alquilamino  $C_{1-7}$ , hidroxialquilamino  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$  alquilamino  $C_{1-7}$ , alquilamino  
15  $C_{1-7}$  alquilo  $C_{1-7}$ , hidroxialquilamino  $C_{1-7}$  alquilo  $C_{1-7}$ , hidroxiiiminoalquilo  $C_{1-7}$ , haloalquilhidroxilo  $C_{1-7}$  alquilo  $C_{1-7}$ , -  
C(O) $R_{10}$ , -OC(O) $R_{17}$ , -NH-C(O) $R_{18}$  o un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5-12 miembros opcionalmente sustituido, cada grupo opcionalmente ligado a anillo A por medio de ligador  
20 alquilenos  $C_{1-7}$ ;

$R_9$  es hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-7}$ , oxo, o un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, cada grupo opcionalmente ligado a anillo A por medio de ligador alquilenos  $C_{1-7}$ ;

25  $R_{10}$  es hidrógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-7}$ , hidroxialquilo  $C_{1-7}$ , haloalquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ ,  $NR_{11}R_{12}$ , o un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5-12 miembros opcionalmente sustituido;

. 000017

$R_{11}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-7}$ , hidroxialquilo  $C_{1-7}$ , aminoalquilo  $C_{1-7}$ , alquilo  $C_{1-7}$  aminoalquilo  $C_{1-7}$ ,

$R_{12}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-7}$ ;

$R_{13}$  y  $R_{14}$  son, independientemente, hidrógeno, alquilo  $C_{1-7}$ , halógeno, ciano, haloalquilo  $C_{1-7}$  o hidroxialquilo  $C_{1-7}$ ;

$R_{15}$  y  $R_{16}$  son, independientemente, hidrógeno, oxo, tioxo, alquilo  $C_{1-7}$  o ciano;

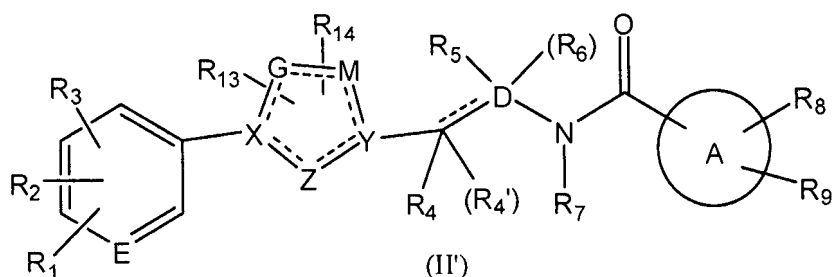
$R_{17}$  es alquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ , aminoalquilo  $C_{1-7}$  o alquilamino  $C_{1-7}$  alquilo  $C_{1-7}$ ;

$R_{18}$  es alquilo  $C_{1-7}$ , aminoalquilo  $C_{1-7}$  o alquilamino  $C_{1-7}$  alquilo  $C_{1-7}$ ;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de trastornos dependientes del receptor de andrógenos (AR).

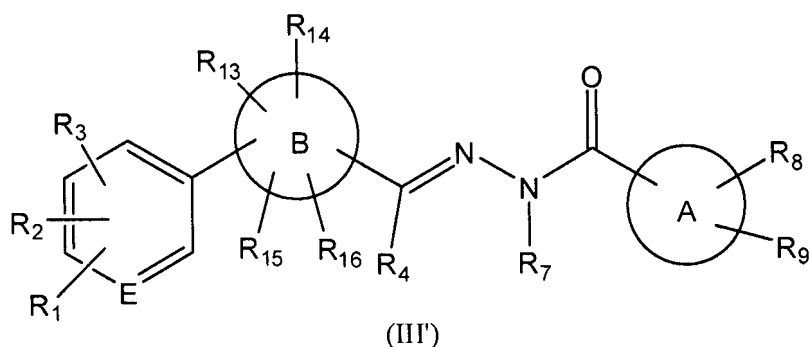
En una clase de compuestos preferidos de la fórmula (I') son compuestos de la fórmula (II'), en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_4'$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ , A, E, D, Z, X, Y, G y M son como se definen arriba para los compuestos de la fórmula (I')



25 Una clase particular de compuestos de la fórmula (I') son compuestos de acil hidrazona de la fórmula (III'), en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ , A, B y E son como se definen arriba para los compuestos de la fórmula (I').

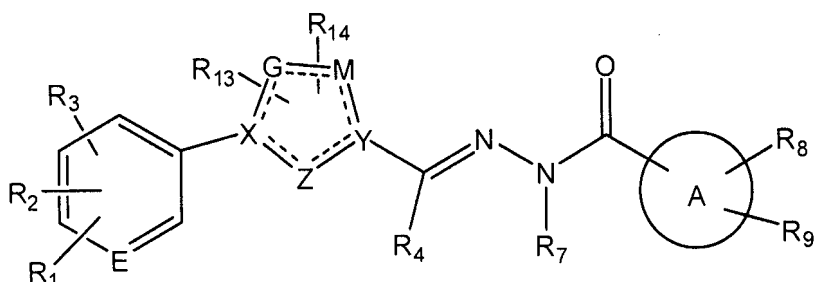
. 000018

5



Otra clase particular de compuestos de la fórmula (I') son  
 10 compuestos de acil hidrazona de la fórmula (IV'), en donde  $R_1$ ,  
 $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ , A, E, Z, X, Y, G y M son  
 como se definen arriba para los compuestos de la fórmula (I')

15

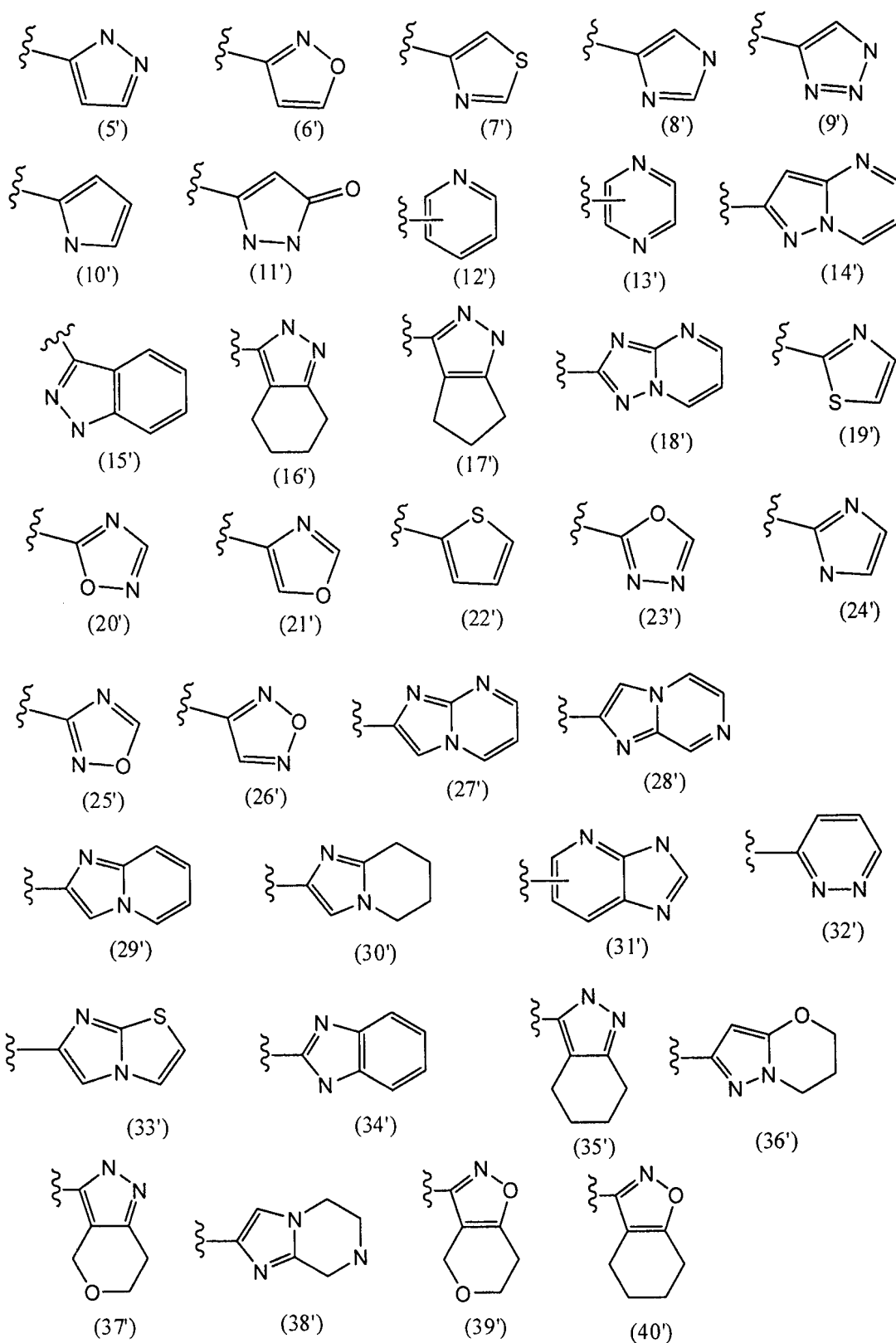


Otra clase particular de compuestos de la fórmula (I') o  
 (III') son compuestos de acil hidrazona en donde B es un grupo de  
 20 la fórmula (2'), (3') o (4') como se define arriba.

En otra clase de compuestos preferidos son compuestos de la  
 fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (I'), (II'), (III') o  
 (IV') en donde A es cualquiera de los siguientes grupos o  
 tautómeros de los mismos:

25

000019



en donde cada uno de los anillos de arriba están sustituidos  
 25 por  $R_8$  y  $R_9$  como se define arriba. Se prefieren compuestos de la  
 fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (I'), (II'), (III') o  
 (IV') en donde A es cualquiera de los grupos (5'), (6'), (7'),  
 (8'), (12'), (20'), (21'), (27') y (28') o tuatómeros de los

. 000020

mismos. Una subclase de los compuestos preferidos de arriba es una clase de compuestos en donde  $R_8$  es alquilo  $C_{1-7}$ , hidroxialquilo  $C_{1-7}$ , o  $-C(O)R_{10}$  en donde  $R_{10}$  es alquilo  $C_{1-7}$ , y  $R_9$  es hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_{1-7}$ .

5        Todavía otra clase de compuestos preferidos son compuestos de la fórmula (I), (I') o (III') en donde

el átomo de anillo E es C,

$R_1$  es halógeno, alquilo  $C_{1-7}$ , ciano, nitro o haloalquilo  $C_{1-7}$ ,

$R_2$  es ciano, halógeno o nitro,

10         $R_3$  es hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_{1-7}$ ,

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

B es un grupo de la fórmula (2'), (3') o (4') substituido por  $R_{13}$  y  $R_{14}$ , que son hidrógeno,

15         $R_4$  (y  $R_4'$  si aplica) es hidrógeno o metilo,

$R_5$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-7}$ ,

$R_6$  (si aplica) es hidrógeno,

$R_8$  es alquilo  $C_{1-7}$ , hidroxialquilo  $C_{1-7}$ , hidroxiiminoalquilo  $C_{1-7}$ , un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros o  $-C(O)R_{10}$  en

20        donde  $R_{10}$  es alquilo  $C_{1-7}$ , y

$R_9$  es hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_{1-7}$ .

La presente invención proporciona además un método para el tratamiento o prevención de afecciones dependientes del receptor de andrógenos (AR), que comprende administrar a un

25        sujeto que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o (I'). Por ejemplo, la afección dependiente de AR a tratarse es cáncer, particularmente cáncer dependiente de AR tal como cáncer de

. 000021

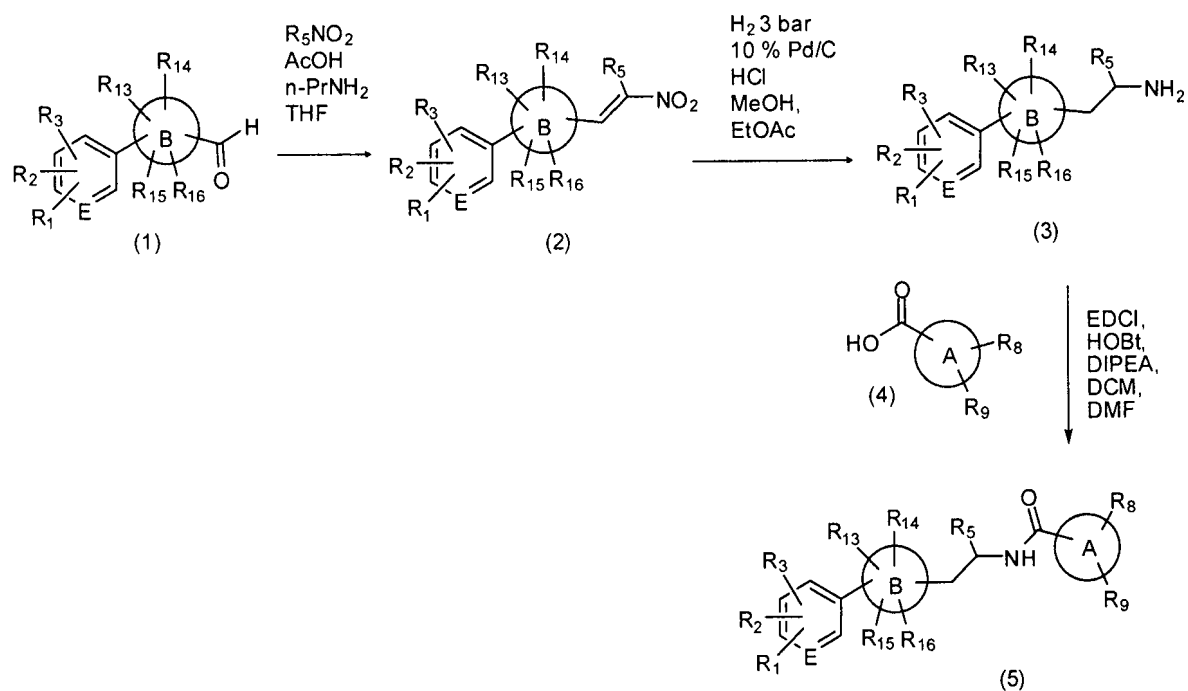
próstata, hiperplasia prostática benigna, alopecia androgénica y acné. De acuerdo con una modalidad de la invención, la afección dependiente de AR a tratarse es cáncer de próstata resistente a castración (CRPC).

5 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10 Los compuestos de la invención pueden prepararse por una variedad de rutas sintéticas análogamente a los métodos conocidos en la literatura usando materiales de partida adecuados. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) en donde  $R_4$ ,  $R_4'$ ,  $R_6$ , y  $R_7$  son hidrógeno, y  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_8$ ,  $R_9$   
15  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ , A, B y E son como se definen arriba para los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse por ejemplo análogamente o de acuerdo con el Esquema de Reacción 1. Algunos compuestos incluidos en la fórmula (I) pueden  
20 obtenerse al convertir los grupos funcionales de los otros compuestos de la fórmula (I) obtenidos de acuerdo con el Esquema de Reacción 1, por etapas de reacción bien conocidas tal como oxidación, reducción, hidrólisis, acilación, alquilación, amidación, aminación y otros.

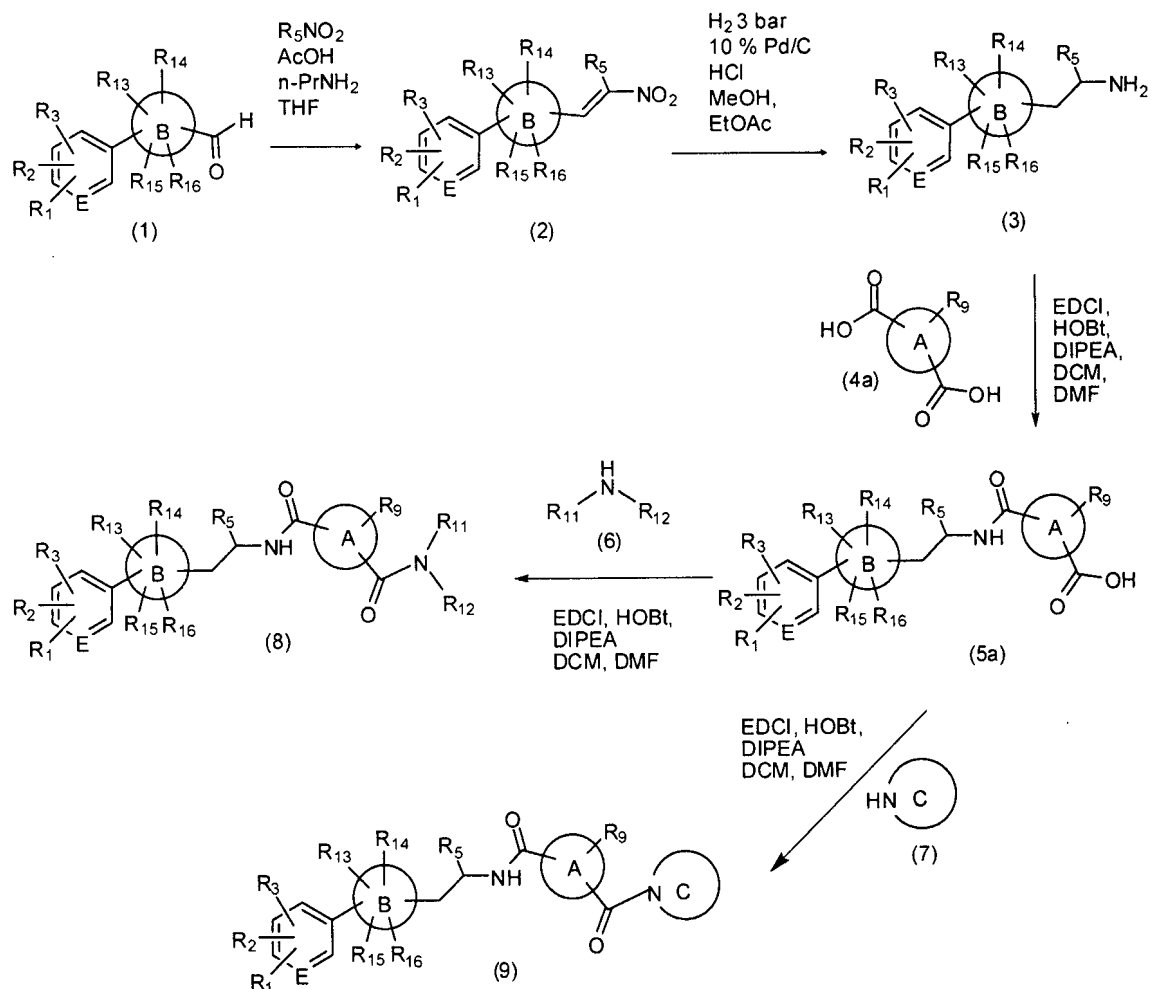
. 000022



### Esquema de Reacción 1

Los compuestos de la fórmula (I) en donde  $R_8$  es  $-C(O)R_{10}$  y  $R_{10}$  es  $NR_{11}R_{12}$  o un anillo heterocíclico de 5-12 miembros opcionalmente sustituido unido al carbonil carbono por medio del átomo del anillo N puede prepararse adecuadamente de acuerdo al Esquema de Reacción 2 (el anillo heterocíclico ilustrado como "C").  $R_1, R_2, R_3, R_5, R_9, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, A, B$  y  $E$  son de nuevo como se definen arriba para los compuestos de la fórmula (I).

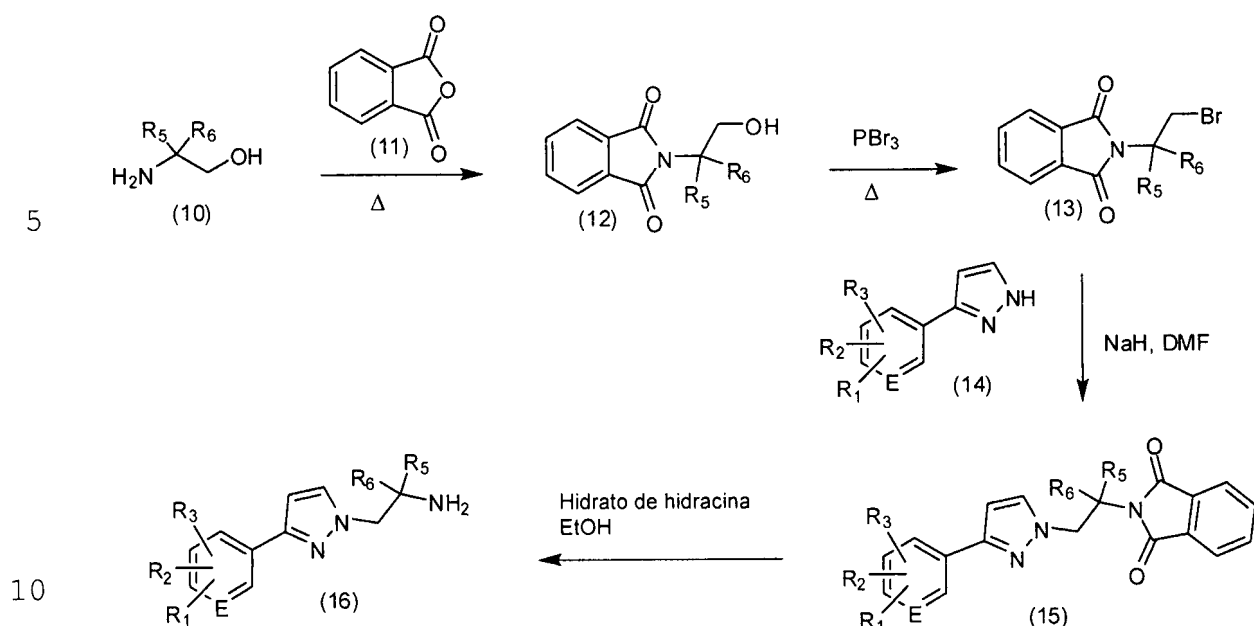
000023



### Esquema de Reacción 2

Los compuestos de la fórmula (I) en donde B es un anillo pirazol (3') pueden prepararse adecuadamente del compuesto intermediario de la fórmula (16) usando los métodos del Esquema de Reacción 1 ó 2. El compuesto intermediario de la fórmula (16) puede prepararse adecuadamente de acuerdo al Esquema de Reacción 3, en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y E son como se definen arriba para los compuestos de la fórmula (I).

000024



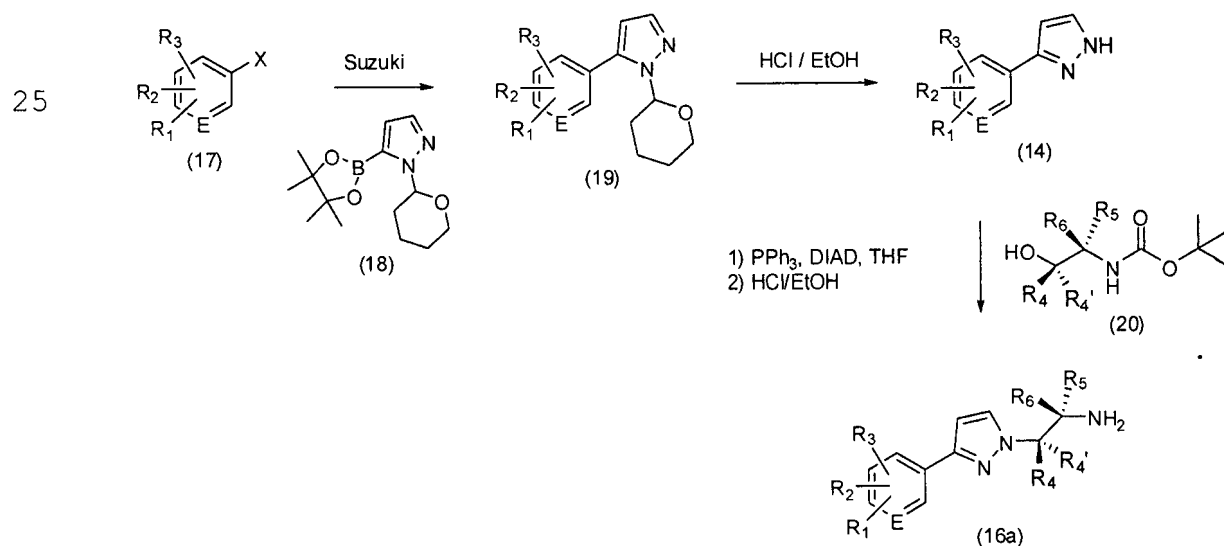
Esquema de Reacción 3

Los enantiómeros o diaestereómeros ópticamente activos de los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse por ejemplo al

15 usar materiales de partida ópticamente activos adecuados. Por ejemplo, enantiómeros ópticamente activos de los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse de los compuestos intermediarios ópticamente activos de la fórmula (16a) usando los métodos del

Esquema de Reacción 1 ó 2. El compuesto intermediario ópticamente

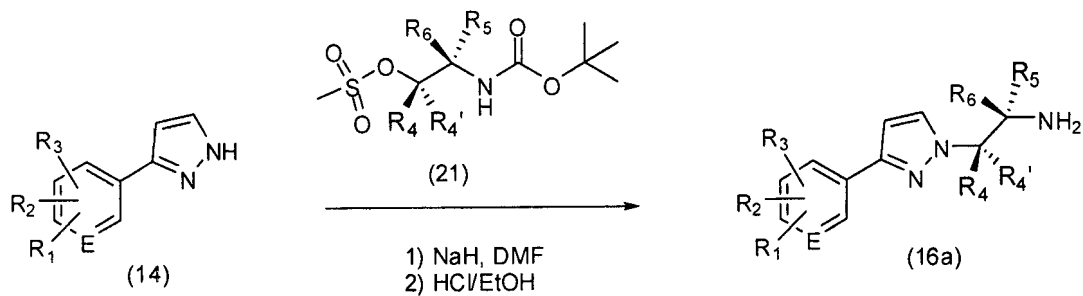
20 activo de la fórmula (16a) puede prepararse adecuadamente de acuerdo con el Esquema de Reacción 4 o Esquema de Reacción 5, en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R'_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y E son como se definen arriba para los compuestos de la fórmula (I).



Scheme 4

000025

## Esquema de Reacción 4

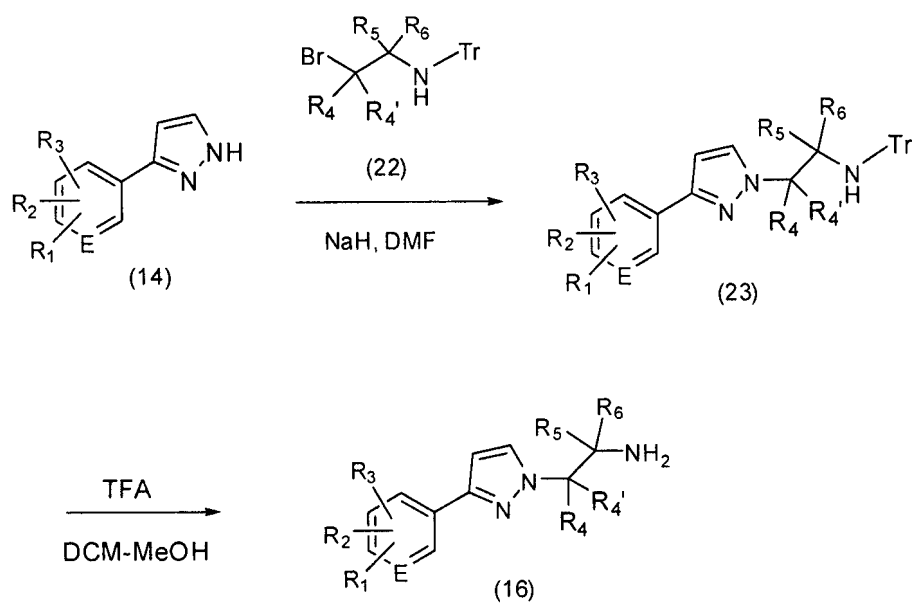


## Esquema de Reacción 5

10

Alternativamente, el compuesto intermediario de la fórmula (16) puede prepararse de acuerdo con el Esquema de Reacción 6, en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R'_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y E son como se definen arriba para los compuestos de la fórmula (I) y Tr es un grupo tritilo (trifenil metilo).

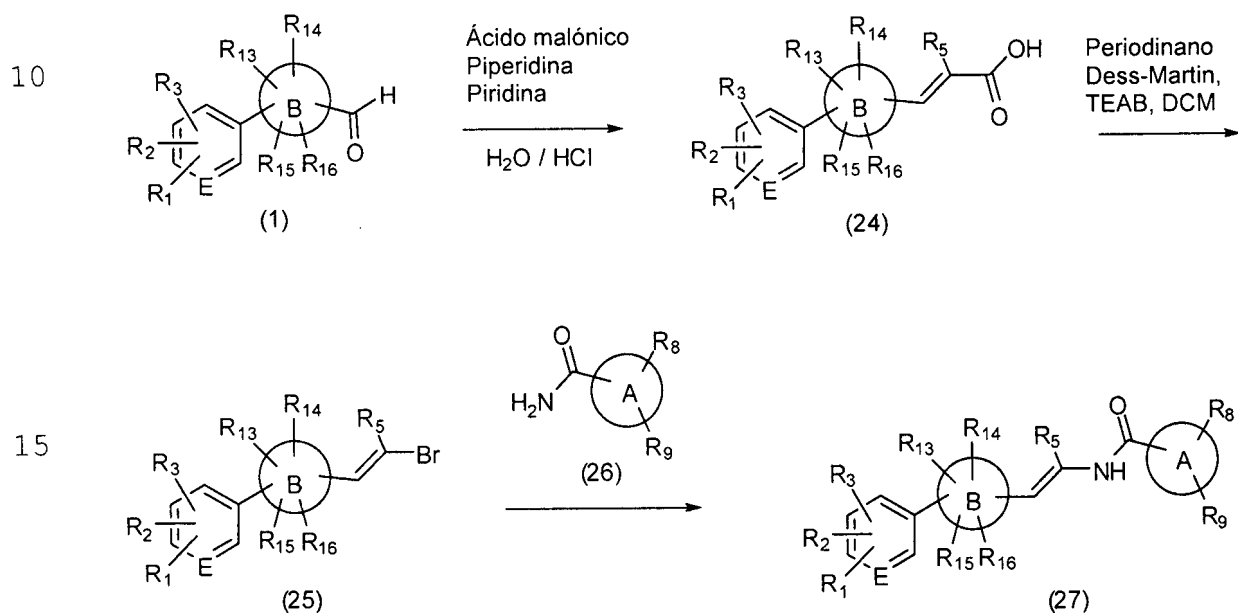
15



## Esquema de Reacción 6

. 000026

Los compuestos de la fórmula (I) que tienen el enlace doble opcional pueden prepararse adecuadamente de acuerdo con el Esquema de Reacción 7, en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ , A, B y E son como se definen arriba para los compuestos de la fórmula (I).



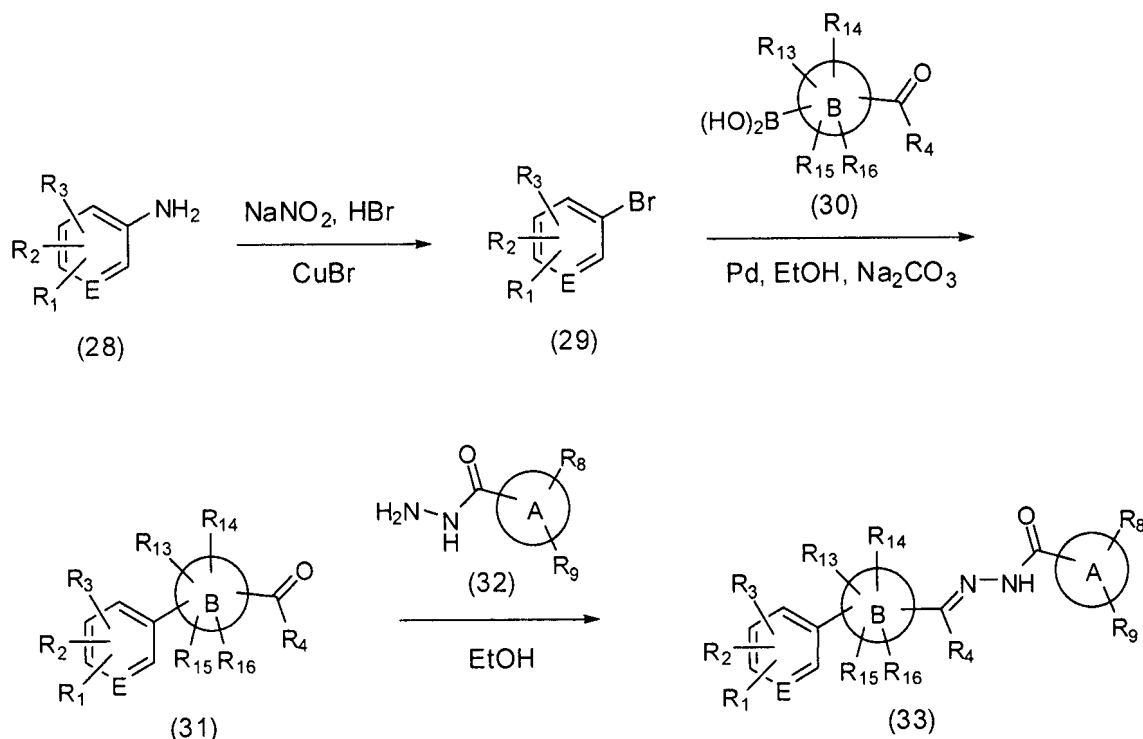
### Esquema de Reacción 7

20 Los compuestos de acil hidrazona de la fórmula (I'), en donde D es N, están comercialmente disponibles o pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el Esquema de Reacción 8, en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ , A, B y E son como se definen arriba para los compuestos de la fórmula (I').

25 Algunos compuestos incluidos en la fórmula (I') pueden obtenerse al convertir los grupos funcionales de los otros compuestos de la fórmula (I') obtenidos de acuerdo con el Esquema de Reacción 8, por etapas de reacción bien conocidas

. 000027

tales como oxidación, reducción, hidrólisis, acilación, alquilación, amidación, aminación y otros.



#### Esquema de Reacción 8

Los materiales de partida de los Esquemas de Reacción de arriba están comercialmente disponibles o pueden prepararse de acuerdo a métodos conocidos.

Las sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sales de adición ácida con tanto ácidos orgánicos e inorgánicos son bien conocidas en el campo de farmacéuticos. Los ejemplos no limitantes de estas sales incluyen cloruros, bromuros, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos, formiatos, tartratos, maleatos, citratos, benzoatos, salicilatos y ascorbatos. Los ésteres farmacéuticamente aceptables, cuando aplique, pueden prepararse por métodos conocidos usando ácidos farmacéuticamente aceptables que son convencionales en el campo de farmacéuticos y que mantienen las propiedades farmacológicas de la forma libre. Los

000028

ejemplos no limitantes de estos ésteres incluyen ésteres de alcoholes alifáticos o aromáticos, por ejemplo ésteres de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo. Los ésteres de fosfato y ésteres de carbonato, también  
5 están dentro del alcance de la invención.

La definición de la fórmula (I) de arriba incluye a todos los isotopos y estéreo-isómeros posibles de los compuestos, incluyendo isómeros geométricos, por ejemplo isómeros *Z* y *E* (isómeros *cis* y *trans*), e isómeros ópticos, por ejemplo  
10 diaestereómeros y enantiómeros, y todos los ésteres de profármaco, por ejemplo ésteres de fosfato y ésteres de carbonato. Adicionalmente, la invención incluye en su alcance tanto los isómeros individuales como cualquiera de las mezclas de las mismas, por ejemplo mezclas racémicas.

15 En una modalidad, el término "isómero" significa abarcar isómeros ópticos de los compuestos de la invención. Se apreciará por aquellos experimentados en la técnica que los compuestos de la presente invención contienen al menos un centro quiral. En consecuencia, los compuestos de la invención pueden existir en  
20 formas racémicas u ópticamente activas. Se entiende que la presente invención abarca cualquier forma racémica u ópticamente activa, o mezclas de la misma. En una modalidad, los compuestos de la invención son los isómeros (R) puros. En otra modalidad, los compuestos de la invención son los isómeros (S) puros. En  
25 otra modalidad, los compuestos de la invención son una mezcla de los isómeros (R) y (S). En otra modalidad, los compuestos de la invención son una mezcla racémica que comprenden una cantidad igual de los isómeros (R) y (S). Los isómeros individuales pueden

000029

obtenerse usando las formas isoméricas correspondientes del material de partida o que pueden separarse después de la preparación del compuesto final de acuerdo a métodos de separación convencionales. Para la separación de isómeros 5 ópticos, por ejemplo enantiómeros, de la mezcla de los mismos los métodos de resolución convencional, por ejemplo cristalización fraccional, pueden usarse.

Los términos empleados en la presente tienen los siguientes significados:

10 El término "halo" o "halógeno", como se emplean en la presente como tales o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo.

El término "alquilo C<sub>1-7</sub>", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un radical de cadena 15 recta, ramificada o ciclizada saturada o no saturada que tiene 1 hasta 7 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo C<sub>1-7</sub> incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 20 ciclopentilo, ciclohexilo y los similares.

El término "hidroxi", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -OH.

El término "ciano", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -CN.

25 El término "hidroxialquilo C<sub>1-7</sub>", como se emplea en la presente, se refiere a al menos un grupo hidroxi, como se define en la presente, agregado a la porción molecular precursora a través de un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, como se define en la presente.

. 000030

Los ejemplos representativos de hidroxialquilo C<sub>1-7</sub> 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 los similares.

5 El término "haloalquilo C<sub>1-7</sub>", como se emplea en la presente, se refiere a al menos un halógeno, como se define en la presente, agregado a la porción molecular precursora a través de un grupo  
alquilo C<sub>1-7</sub>, como se define en la presente. Los ejemplos representativos de haloalquilo C<sub>1-7</sub> incluyen, pero no se limitan  
10 a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-cloroetilo, 3-bromopropilo, y los similares.

El término "alcoxi C<sub>1-7</sub>", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a -O-alquilo C<sub>1-7</sub> en donde alquilo C<sub>1-7</sub> es como se define en la presente. Los ejemplos  
15 representativos de alcoxi C<sub>1-7</sub> incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, y los similares.

El término "tioalquilo C<sub>1-7</sub>", como se emplea en la presente, se refiere a -S-alquilo C<sub>1-7</sub>, en donde alquilo C<sub>1-7</sub> es como se  
20 define en la presente. Los ejemplos representativos de tioalquilo C<sub>1-7</sub> incluyen, pero no se limitan a tiometilo, tioetilo, y los similares.

El término "oxo" significa un grupo enlazado doble (=O) unido como un sustituyente.

25 El término "tioxo" significa un grupo enlazado doble (=S) unido como un sustituyente.

El término "amino", como se emplea en la presente como tal o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -NH<sub>2</sub>. 000031

El término "acilo C<sub>1-7</sub>" como se emplea en la presente por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a grupo alquilcarbonilo C<sub>1-7</sub>, y los ejemplos de los mismos incluyen acetilo, propanoilo, isopropanoilo, butanoilo, sec-butanoilo, 5 tert-butanoilo y pentanoilo.

El término "aminoalquilo C<sub>1-7</sub>", como se emplea en la presente, se refiere a al menos un grupo amino, como se define en la presente, agregado a la porción molecular precursora a través de un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, como se define en la presente. Los 10 ejemplos representativos de aminoalquilo C<sub>1-7</sub> incluyen, pero no se limitan a, aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo, 2,2-diaminoetilo, 3-aminopropilo, 2-aminopropilo, 4-aminobutilo, 1-metil-1-aminoetilo, y los similares.

El término "alquilamino C<sub>1-7</sub>", como se emplea en la presente 15 como tal o como parte de otro grupo, se refiere a uno o dos grupos alquilo C<sub>1-7</sub>, como se define en la presente, agregado a la porción molecular precursora a través de un grupo amino, como se define en la presente. Los ejemplos representativos de alquilamino C<sub>1-7</sub> incluyen, pero no se limitan a metilamino, 20 etilamino, propilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, N-etil-N-metilamino, y los similares.

El término "alquilamino C<sub>1-7</sub> alquilo C<sub>1-7</sub>", como se emplea en la presente, se refiere a un grupo alquilamino C<sub>1-7</sub>, como se define en la presente, agregado a la porción molecular precursora 25 a través de un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, como se define en la presente. Los ejemplos representativos de alquilamino C<sub>1-7</sub> alquilo C<sub>1-7</sub> incluyen, pero no se limitan a, N,N-dimetilaminometilo, N,N-

. 000032

dietilaminometilo, N-metilaminoetilo, N-metilaminopropilo, N-etil-N-metilaminometilo, y los similares.

El término "hidroxialquilamino C<sub>1-7</sub> alquilo C<sub>1-7</sub>", como se emplea en la presente, se refiere a un grupo hidroxialquilamino C<sub>1-7</sub>, como se define en la presente, agregado a la porción molecular precursora a través de un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, como se define en la presente. Los ejemplos representativos de alquilamino C<sub>1-7</sub> alquilo C<sub>1-7</sub> incluyen, pero no se limitan a, N-hidroximetilaminoetilo, N-etil-N-hidroximetilaminometilo, y los similares.

El término "alcoxi C<sub>1-7</sub> alquilo C<sub>1-7</sub>", como se emplea en la presente, se refiere a al menos un grupo alcoxi C<sub>1-7</sub>, como se define en la presente, agregado a la porción molecular precursora a través de un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, como se define en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxi C<sub>1-7</sub> alquilo C<sub>1-7</sub> incluyen, pero no se limitan a metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3,3-dimetoxipropilo, 2,4-dimetoxibutilo y los similares.

El término "iminoalquilo C<sub>1-7</sub>", como se emplea en la presente, se refiere a al menos un grupo imino (=NH) agregado a la porción molecular precursora a través de un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, como se define en la presente.

El término "hidroxiiminoalquilo C<sub>1-7</sub>", como se emplea en la presente, se refiere a un grupo =N-OH agregado a la porción molecular precursora a través de un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, como se define en la presente.

El término "anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros" como se emplea en la presente, se refiere a un anillo saturado,

. 000033

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

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

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

El término "anillo carbocíclico de 5-12 miembros" como se emplea en la presente, se refiere a un anillo saturado, parcialmente saturado o aromático con 5 hasta 12 átomos en el anillo que consiste de solo átomos de carbono. Los ejemplos representativos de anillo carbocíclico de 5-12 miembros incluyen,

. 000034

pero no se limitan a, anillos de fenilo, naftilo y ciclohexilo y los similares.

El término "opcionalmente sustituido" como se usa en la presente en conexión con varios residuos se refiere a  
 5 sustituyentes de halógeno, tal como flúor, cloro, bromo, yodo, o alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, amino, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, acilo C<sub>1-7</sub>, alquilamino C<sub>1-7</sub>, aminoalquilo C<sub>1-7</sub>, nitro, ciano, tiol, o sustituyentes de anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros.

10 Los grupos "opcionalmente sustituidos" pueden contener 1 hasta 3, preferiblemente 1 ó 2, más preferiblemente 1 de los sustituyentes mencionados arriba.

Los ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula (I) incluyen

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

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

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

20

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

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

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

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

. 000035

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20 3-tert-butil-N-(2-(5-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)furan-2-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida;

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

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

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

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

. 000036

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(S)-N-{1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;

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

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

000037

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

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

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

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

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

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

Los compuestos de la invención pueden administrarse a un paciente en cantidades terapéuticamente efectivas cuyo intervalo usualmente desde alrededor de 0.1 hasta alrededor de 1000 mg por día depende de la edad, peso, grupo étnico, afección del paciente, afección a tratarse, ruta de administración y el modulador andrógeno (AR) usado. Los compuestos de la invención pueden formularse en formas de dosificación usando los principios conocidos en la técnica. Pueden darse a un paciente como tales o en combinación con los excipientes farmacéuticos adecuados en la forma de comprimidos, gránulos, cápsulas, supositorios, emulsiones, suspensiones o soluciones. Los ingredientes adecuados elegidos para la composición es una rutina para aquellos de experiencia ordinaria en la técnica. Es evidente que los portadores, solventes, ingredientes que forman el gel, ingredientes que forman la dispersión, antioxidantes, colores, edulcorantes, compuestos humectantes y otros ingredientes

. 000038

adecuados normalmente usados en este campo de tecnología también pueden usarse. Las composiciones que contienen el compuesto activo pueden darse forma entera o parenteral, la ruta oral es la forma preferida. Los contenidos del compuesto activo en la  
5 composición es desde alrededor de 0.5 hasta 100%, preferiblemente desde alrededor de 0.5 hasta alrededor de 20%, por peso de la composición total.

La presente invención se explicará en más detalle por los siguientes ejemplos. Los ejemplos significan solo para propósitos  
10 ilustrativos y no limitan el alcance de la invención definido en las reivindicaciones.

### **EXPERIMENTOS**

#### **Experimento 1.**

Se midió la afinidad de enlace AR ( $K_i$ ) del compuesto de prueba.

15 Se midió el antagonismo AR del compuesto de prueba como valor  $IC_{50}$  (nM) para AR humano en células hAR/HEK293.

Se midió el agonismo AR del compuesto de prueba en células hAR/HEK293 que sobre expresan AR como % de actividad AR inducida por testosterona en concentración 10  $\mu$ M.

20 Se midió el valor  $IC_{50}$  del compuesto de prueba para inhibición de proliferación de célula VCaP inducida por mibolerona.

Se usó bicalutamida como un compuesto de referencia en las mediciones.

25 Métodos

#### **Ensayo de Enlace al Receptor de Andrógenos**

Las afinidades de enlace al receptor de andrógenos (AR) de los compuestos de prueba se estudiaron en lisados citosólicos

. 000039

obtenidos de próstatas ventrales de ratas castradas por ensayo de enlace de competición (Schilling K. and Liao S., The Prostate, 1984; 5(6):581-588). Las preparaciones de citosol y [3H]mibolerona 1 nM se incubaron con concentraciones incrementadas de compuestos de prueba. Para determinar el enlace específico, se llevaron a cabo las incubaciones paralelas usando exceso de testosterona no etiquetada. Después de la incubación, los esteroides de enlace y libres se separaron por tratamiento con suspensión de carbón vegetal recubierto con dextrano. La radioactividad de enlace se determinó por conteo de fracción del sobrenadante en fluido de escintilación. La radioactividad se midió usando un contador Microbeta. Todos los puntos de datos se hicieron como cuadruplicados. La constante de disociación de [3H]mibolerona para el receptor de andrógenos de rata se determinó por ensayo de enlace de saturación de próstatas ventrales de ratas castradas esencialmente como se describe (Isomaa V. et al., Endocrinology, 1982; 111(3):833-843).

#### Análisis de datos

Para análisis de afinidad de enlace de saturación, se usó una ecuación de enlace del sitio (hipérbola)

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

donde

$B_{\max}$  = el enlace específico máximo

$K_d$  = la constante de disociación de equilibrio

$X$  = concentración de radioligando

000040

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

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

5 en donde

[radioligando]= la concentración de radioligando libre

$K_d$ = la constante de disociación del radioligando para el receptor

IC50 = valor de IC50 medida en un ensayo de enlace de radioligando de competición

#### 10 Antagonismo AR

El antagonismo de los compuestos de prueba para AR se midió por el ensayo de gen reportero en células de riñón embriónicas humanas (HEK293) establemente transfectadas con un vector de expresión que codifica el AR humano de longitud completa y constructo del gen reportero de luciferasa que responde al andrógeno (células hAR/HEK293). Para determinar el antagonismo para hAR, las células se trataron simultáneamente con concentraciones incrementadas del compuesto de prueba y concentración submáxima de testosterona (usualmente 0.45 nM). La concentración DMSO final fue 1%. Todos los compuestos de prueba se estudiaron en triplicados. Las células se incubaron durante 24 horas antes de la medición de la actividad de luciferasa usando Sistema de Ensayo de Luciferasa (Promega Corporation).

El agonismo de los compuestos de prueba en células sobre expresadas AR se midió por ensayo del gen reportero en células HEK293 establemente transfectadas con un vector de expresión que codifica el AR humano de longitud completa y constructo del gen reportero de luciferasa que responde al andrógeno. Un clon que expresa niveles altos de receptor de andrógenos (5 veces más que los niveles AR en células AR-HEK293) se

. 000041

seleccionó para estudiar el agonismo en células que sobreexpresan AR. Para determinar el agonismo, las células se trataron con concentraciones incrementadas del compuesto de prueba. La concentración DMSO final fue 1%. Los compuestos de prueba se estudiaron en triplicados y la actividad luciferasa se determinó como se describe arriba.

#### Ensayos de proliferación celular

La capacidad de los compuestos de prueba para inhibir el crecimiento celular de cáncer de próstata se estudió al medir la inhibición de la proliferación celular usando línea celular de cáncer de próstata VCaP sensible al andrógeno. Las células se sembraron a una densidad de 50 000 células/pozo en una placa de 96 pozos en el medio de cultivo apropiado (fenol libre rojo RPMI-1640 complementado con FBS despojado de carbón vegetal al 10% y Glutamax 4 mM + 100 IU penicilina, 100 IU estreptomicina). Las células se permitieron que se unan durante 2-3 días y se trataron posteriormente con los compuestos de prueba en la presente de mibolerona (una concentración capaz de inducir incremento submáximo en la proliferación celular, usualmente 0.1 nM) durante 4-5 días. La proliferación celular se midió usando Ensayo de Proliferación Celular WST-1 (Roche).

000042

Tabla 1. Afinidad de enlace AR, antagonismo AR, agonismo AR en células que sobre expresan AR e inhibición de proliferación celular VCaP

| Compuesto de<br>Ejemplo No. | Afinidad<br>de enlace<br>AR<br>Ki (nM) | Antagonismo<br>AR<br>IC50 (nM) | Agonismo en<br>células que<br>sobre<br>expresan AR<br>(%) | Inhibición de<br>la<br>proliferación<br>celular VCaP<br>IC50 (nM) |
|-----------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 8                           | 62                                     | 606                            | 0                                                         | 1600                                                              |
| 32                          | 6                                      | 34                             | 39                                                        | 560                                                               |
| 34                          | 16                                     | 172                            | 39                                                        | 600                                                               |
| 52                          | 27                                     | 149                            | 40                                                        | 450                                                               |
| 56                          | 14                                     | 96                             | 27                                                        | 400                                                               |
| 53                          | 18                                     | 88                             | 24                                                        | 500                                                               |
| 94                          | 8                                      | 57                             | 18                                                        | 790                                                               |
| 103                         | 17                                     | 71                             | 19                                                        | 230                                                               |
| 121                         | 13                                     | 54                             | 18                                                        | 330                                                               |
| 124                         | 38                                     | 133                            | 5                                                         | 430                                                               |
| 132                         | 29                                     | 93                             | 21                                                        | 210                                                               |
| 186                         | 3                                      | 11                             | >20*                                                      | 310                                                               |
| 206                         | 12                                     | 29                             | >20*                                                      | 490                                                               |
| 219                         | 40                                     | 146                            | 0                                                         | 1400                                                              |
| 222                         | 12                                     | 33                             | 20                                                        | 250                                                               |
| 248                         | 31                                     | 190                            | 7                                                         | 490                                                               |
| 249                         | 16                                     | 42                             | 34                                                        | 320                                                               |
| 324                         | 25                                     | 128                            | 16                                                        | 1000                                                              |
| 338                         | 14                                     | 42                             | 25                                                        | 340                                                               |
| Bicalutamida                | 40                                     | 228                            | 70                                                        | 2000-3000                                                         |

\*tóxico en 10  $\mu$ M. valor estimado

000043

EJEMPLOS**Ejemplo 1.**

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

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

Una solución agitada de ácido acético (1.4 ml, 1.46 g, 24.3 mmol) en metanol (3.5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C se  
10 trató gota a gota con n-propilamina (2.0 ml, 1.42 g, 24.0 mmol).  
La solución de acetato de n-propilamonio resultante se agitó a 0°C durante 5 min, luego se agregó gota a gota a una solución agitada de 5-(3,4-diclorofenil)furfural (10.04 g, 41.6 mmol) en nitrometano (6.8 ml, 7.61 g, 124.7 mmol) a 0°C. La mezcla  
15 resultante se agitó a 0°C durante 30 min. Luego el baño de enfriamiento se removió, y se continuó agitando a temperatura ambiente. De vez en cuando, 10 ml de tetrahidrofurano se agregó cinco veces. Después de agitar durante la noche THF se evaporó y se agregó agua. Un sólido se filtró, lavó con agua y heptano para  
20 proporcionar 11.46 g de 2-(3,4-diclorofenil)-5-((E)-2-nitrovinil)furano. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.38 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.76 (1H, d), 7.95 (1H, dd), 8.03 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.31 (1H, d)

25 b) Clorohidrato de 2-[5-(3,4-Diclorofenil)furan-2-il]etilamina

Se disolvió 2-(3,4-Diclorofenil)-5-((E)-2-nitrovinil)furano (5.73 g, 20.2 mmol) en la mezcla de metanol seco (90 ml) y

000044

acetato de etilo seco (70 ml). Luego, 14.3 ml de HCl-metanol al 10% en peso y 2.4 g de paladio al 10% en carbono se agregaron. Se hidrogenó 2-(3,4-Diclorofenil)-5-((E)-2-nitrovinil)furano a 3 atm a temperatura ambiente durante alrededor de 4 horas. El catalizador se removió al filtrar a través de Celite®. La eliminación del solvente bajo presión reducida da un producto crudo el cual se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (98:2- 80:20) como un eluyente de gradiente. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3.04 (2H, m), 3.14 (2H, m), 6.43 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.67 (2H, s), 7.93 (1H, s), 8.19 (3H, amplio s).

c) ácido 5-{2-[5-(3,4-Diclorofenil)furan-2-il]etilcarbamoil}-1H-pirazol-3-carboxílico

El monohidrato del ácido 3,5-Pirazoldicarboxílico (8.02 g, 46.1 mmol) se disolvió en la mezcla de DMF seco (35 ml), diclorometano seco (35 ml) y N,N-diisopropiletilamina (DIPEA, 7.9 ml). Se agregaron clorohidrato de 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI, 3.37 g, 17.6 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 2.28 g, 16.9 mmol), y DIPEA (3 ml, 2.23 g, 17.3 mmol) a temperatura ambiente. La solución se mezcló durante 10 min. Luego, clorohidrato de 2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilamina (3.46 g, 11.8 mmol) disuelto en la mezcla de diclorometano seco (35 ml) y DIPEA (2.0 ml, 1.48 g, 11.5 mmol) se goteó a la solución a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche se agregó agua. El producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, secó y evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía

. 000045

instantánea usando diclorometano como un eluyente. El producto se trituró en metanol caliente.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 2.95 (2H, t), 3.56 (2H, m), 6.33 (1H, d), 7.01 (1H, d), alrededor de 7.03 (1H, amplio s), 7.61 (1H, distorsionado dd), 7.63 (1H, distorsionado d), 7.83 (1H, d), alrededor de 8.45 (1H, amplio s), alrededor de 14.05 (1H, amplio s).

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

10 Se disolvió ácido 5-{2-[5-(3,4-Diclorofenil)furan-2-il]etilcarbamoil}-1H-pirazol-3-carboxílico (0.30 g, 0.76 mmol) en la mezcla de DMF seco (3 ml) y diclorometano seco (3 ml). Se agregaron EDCI (0.22 g, 1.2 mmol), HOBT (0.16 g, 1.2 mmol), y DIPEA (0.2 ml, 0.15 g, 1.2 mmol) a temperatura ambiente. Después  
15 de agitar durante 15 min piperazina (0.10 g, 1.2 mmol) en diclorometano seco (2 ml) se goteó a la solución a TA. Luego la solución se agitó durante la noche. Se agregó agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y agua, secó y evaporó. El producto crudo se purificó  
20 por cromatografía instantánea usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH como un eluyente de gradiente (95:5 - 50:50). También se hizo otra purificación por cromatografía instantánea usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH (9:1) como un eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.94 (4H, m), 3.01 (2H, t), 3.77 (2H, q), alrededor de 3.8 (4H, m), 6.20 (1H, d), 6.58 (1H, d), 7.02 (1H, s), 7.21 (1H, amplio s), 7.40 (1H, distorsionado d), 7.43 (1H, distorsionado dd), 7.75 (1H, d).

**Ejemplo 2.**

. 000046

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

La {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida de ácido 5-[4-(2-Hidroxietil)piperidin-1-carbonil]-2H-pirazol-3-carboxílico

se preparó como {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 5-(piperazin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico partiendo de ácido 5-{2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilcarbamoil}-1H-pirazol-3-carboxílico y 4-piperidinatanol. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH como un eluyente de gradiente (100:0-95:5). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.27 (3H, m), 1.57 (2H, m), 1.85 (3H, m), 2.81 (1H, m), 3.01 (2H, t), alrededor de 3.21 (1H, m), 3.76 (4H, m), alrededor de 4.41 (1H, m), alrededor de 4.67 (1H, m), 6.20 (1H, d), 6.59 (1H, d), 7.02 (1H, s), 7.29 (1H, amplio s), 7.40 (1H, distorsionado d), 7.43 (1H, distorsionado dd), 7.75 (1H, d), 11.4 (1H, amplio s).

### Ejemplo 3.

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

La {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 5-(4-Hidroxipiperidin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico se preparó como {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 5-(piperazin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico partiendo de ácido 5-{2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilcarbamoil}-1H-pirazol-3-carboxílico y 4-hidroxipiperidina. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (95:5) como un eluyente. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.62 (1H, d), 1.65 (2H, m), 1.95 (2H, m), 3.00 (2H, t), alrededor de 3.57 (m, 4H).

3.77 (2H, q), alrededor de 4.1 (3H, m), 6.20 (1H, d), 6.58 (1H, d), 7.03 (1H, s), alrededor de 7.6 (1H, amplio s), 7.40 (1H, distorsionado d), 7.43 (1H, distorsionado dd), 7.74 (1H, d), 11.6 (1H, amplio s).

5

#### Ejemplo 4.

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

La {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido  
 10 5-[4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-carbonil]-2H-pirazol-3-carboxílico se preparó como {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 5-(piperazin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico partiendo de ácido 5-{2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilcarbamoil}-1H-pirazol-3-carboxílico y 1-(2-  
 15 hidroxietil)piperazina. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH como un eluyente de gradiente (100:0-90:10). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.40-2.44 (6H, m), 2.95 (2H, t), alrededor de 3.5-3.7 (6H, m), alrededor de 3.82 (2H, m), 4.41 (1H, t), 6.33 (1H, d), 7.01 (1H, d), alrededor de 7.05 (1H, amplio s), 7.59 (1H, distorsionado dd), 7.63 (1H, distorsionado d), 7.84 (1H, d), alrededor de 8.59 (1H, amplio s),  
 20 13.9 (1H, amplio s).

#### Ejemplo 5.

25 {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 5-(4-Acetilpiperazin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico

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

000048

preparó como {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 5-(piperazin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico partiendo de ácido 5-{2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilcarbamoil}-1H-pirazol-3-carboxílico y 1-acetilpiperazina. El producto crudo se trituro en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente para proporcionar el producto. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.15 (3H, s), 3.01 (2H, t), 3.58 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.78 (2H, q), 3.84 (4H, m), 6.21 (1H, d), 6.59 (1H, d), 7.04 (1H, s), alrededor de 7.28 (1H, amplio s), 7.41 (2H, m), 7.74 (1H, s), 11.35 (1H, amplio s).

10

**Ejemplo 6.**

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

La {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 5-(4-Morfolin-4-ilpiperidin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico se preparó como {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 5-(piperazin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico partiendo de ácido 5-{2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilcarbamoil}-1H-pirazol-3-carboxílico y 4-morfolinopiperidina. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH como un eluyente de gradiente (100:0 - 96:4). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): alrededor de 1.32 (2H, m), alrededor de 1.82 (2H, m), 2.45-2.47 (5H, m), alrededor de 2.78 (1H, m), 2.95 (2H, t), alrededor de 3.11 (1H, m), 3.55-3.57 (6H, m), alrededor de 4.45 (1H, m), 6.34 (1H, d), 7.02 (1H, d), alrededor de 7.03 (1H, amplio s), 7.59 (1H, distorsionado dd), 7.63 (1H, distorsionado d), 7.84 (1H, d), 8.6 (1H, amplio s), 13.9 (1H, amplio s).

. 000049

**Ejemplo 7.**

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

## 5 a) 1-(Piridin-4-il)etanol

A una solución agitada de 4-acetilpiridina (2.50 g, 20.6 mmol) en metanol (25 ml) se agregó borohidruro de sodio (1.56 g, 41.2 mmol) en porciones. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente se agregó agua y la mezcla se evaporó hasta la  
10 sequedad in vacuo. El producto se tomó en acetato de etilo. El solvente se evaporó para dar 2.53 g de 1-(piridin-4-il)etanol.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.32 (3H, d), 4.69-4.75 (1H, m), 5.38 (1H, d), 7.34 (2H, d), 8.49 (2H, d)

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

Se disolvió 1-(Piridin-4-il)etanol (2.53 g, 20.5 mmol) en ácido acético (20 ml) e hidrogenó en la presencia de óxido de platino (IV) (0.19 g) a 1 atm a temperatura ambiente. El catalizador se removió por filtración a través de Celite® y el  
20 filtrado se concentró in vacuo para proporcionar 1-(piridin-4-il)etanol crudo como una sal de acetato que se trituro en acetato de etilo. La solución de agua de la sal de acetato se hizo básica (pH > 10) con hidróxido de sodio y 1-(piridin-4-il)etanol como una base se extrajo en acetato de etilo. Los extractos se  
25 concentraron in vacuo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.00 (3H, d), 0.94-1.11 (2H, m), 1.14-1.23 (1H, m), 1.44 (1H, m), 1.66 (1H, m), 2.37 (2H, m), 2.91 (2H, m), 3.30 (1H, quinteto), 4.23 (1H, amplio s)

. 000050

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

5 La {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 5-[4-(1-Hidroxietil)piperidin-1-carbonil]-2H-pirazol-3-carboxílico se preparó como {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 5-(piperazin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico partiendo de ácido 5-{2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilcarbamoil}-1H-pirazol-3-carboxílico y 1-(piperidin-4-il)etanol. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH como un eluyente de gradiente (100:0 - 90:10). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.22 (3H, d), 1.30-1.41 (3H, m), 1.62 (1H, m), 1.77 (1H, m), 2.00 (1H, m), alrededor de 10 2.78 (1H, m), 3.01 (2H, t), alrededor de 3.18 (1H, m), alrededor de 3.64 (1H, m), 3.77 (2H, q), alrededor de 4.48 (1H, m), alrededor de 4.75 (1H, m), 6.20 (1H, d), 6.58 (1H, d), 7.02 (1H, s), alrededor de 7.28 (1H, amplio s), 7.40 (1H, distorsionado d), 7.43 (1H, distorsionado dd), 7.75 (1H, d), 11.44 (1H, amplio s).

20

### Ejemplo 8.

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

La N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-(morfolin-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó como {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 5-(piperazin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico en el Ejemplo 1 pero partiendo de morfolina y ácido 5-{2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil-

. 000051

carbamoil}-1H-pirazol-3-carboxílico. El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, 1<sup>era</sup> columna de sílice, eluyente: MeOH/DCM al 0-10%; 2<sup>a</sup> columna C-18 RP, eluyente: MeCN/agua al 0-100%) para dar 505 mg (17%) de N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-(morfolin-4-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 2.95 (t, 1H), 3.56 (q, 1H), 3.62 (br s, 6H), 3.90 (br s, 2H), 6.34 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 13.94 (s, 1H).

### 10 Ejemplo 9.

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

La N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida se sintetizó como {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 5-(piperazin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico en el Ejemplo 1 pero partiendo de 1-metilpiperazina y ácido 5-{2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilcarbamoil}-1H-pirazol-3-carboxílico.

El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, 20 columna de sílice, eluyente MeOH/DCM al 0-10%) y cristalizó de DCM/heptano para dar 1.06 g (35%) de N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 2.19 (s, 3H), 2.33 (br s, 4H), 2.95 (t, 2H), 3.56 (q, 2H), 3.62 (br s, 2H), 25 3.85 (br s, 2H), 6.34 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.07 (br s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 13.92 (s, 1H).

. 000052

**Ejemplo 10.**

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

El ácido pirazin-2,5-dicarboxílico (0.58 g; 3.42 mmol), HOBT  
 5 anhídrido (0.69 g; 5.13 mmol) y clorohidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.98 g; 5.13 mmol) se  
 agregaron a 5 ml de diclorometano. El clorohidrato de 2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etanamina (1.0 g; 3.42 mmol) y DIPEA  
 (0.89 ml; 5.13 mmol) se disolvieron en 5 ml de diclorometano y  
 10 agregaron gota a gota a la mezcla previa. La mezcla de reacción  
 se agitó durante la noche después de lo cual ácido pirazin-2,5-dicarboxílico (0.58 g; 1.59 mmol) y DIPEA (0.60 ml; 3.42 mmol) se  
 agregaron y la mezcla se agitó de nuevo durante 5 h. El HOBT  
 anhídrido (0.69 g; 5.13 mmol), clorohidrato de 1-(3-  
 15 dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.98 g; 5.13 mmol) y  
 DIPEA (0.89 ml; 5.13 mmol) se agregaron nuevamente para conducir  
 la reacción a la terminación. Después de agitar durante la noche  
 la mezcla se diluyó con 20 ml de diclorometano y lavó con 3x10 ml  
 de agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtró y usó como  
 20 tal sin purificación adicional.

**Ejemplo 11.**

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

El ácido 5-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etilcarbamoil)pirazin-2-carboxílico (0.12 g; 0.30 mmol), HOBT  
 25 anhídrido (0.15 g; 1.1 mmol), clorohidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.085 g; 0.44 mmol) y DIPEA (0.077  
 ml; 0.44 mmol) se disolvieron en 2.5 ml de DCM. A esto una

. 000053

solución de 2-aminoetanol (0.018 ml; 0.3 ml) en 2.5 ml de DCM se agregó y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con 10 ml de DCM y lavó con 3x5 ml de agua. Las fases de agua luego se extrajeron con EtOAc, la fase orgánica se secó sobre 5 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtró y evaporó hasta la sequedad. El producto se purificó con cromatografía instantánea. Las fracciones combinadas dan 6 mg del producto. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 3.01 (t, 2H), 3.38-3.43 (m, 2H), 3.52-3.57 (m, 2H), 3.64-3.69 (m, 2H), 4.81 (t, 1H), 6.36 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 10 8.91-8.94 (t, 1H), 9.19 (d, 1H), 9.21 (d, 1H), 9.26-9.29 (t, 1H).

### Ejemplo 12.

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

15 Se disolvió ácido 1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (100 mg, 0.71 mmol) en DMF seco (2 ml). Se agregaron EDCI (205 mg, 1.1 mmol), HOBt (145 mg, 1.1 mmol) y DIPEA (0.19 ml, 141 mg, 1.1 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 30 min. Luego, clorohidrato de 2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilamina (313 mg, 1.1 mmol) se disolvió en la mezcla de DMF seco (4 ml) y DIPEA (0.19 ml, 141 mg, 1.1 mmol) se agregó a la solución a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche se agregó agua. El producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, secó y evaporó. El producto 20 crudo se purificó por cromatografía instantánea usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH como un eluyente de gradiente (100:0-95:5). Otra purificación también se hizo por cromatografía instantánea usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH como un eluyente de gradiente (100:0-99.7:0.3). El 25

. 000054

producto se trituro en heptano-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.26 (3H, s), 2.92 (2H, t), 3.52 (2H, m), 3.76 (3H, s), 6.31 (1H, d), 6.38 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.60 (1H, distorsionado dd), 7.64 (1H, distorsionado d), 7.83 (1H, d), 8.09 (1H, t).

### Ejemplo 13.

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

La {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 5-Furan-2-il-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico se preparó como {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico partiendo de ácido 5-(2-furil)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico y clorohidrato de 2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilamina. El producto crudo se purificó dos veces por cromatografía instantánea usando primero CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH como un eluyente de gradiente (100:0-99:1). Luego otra purificación por cromatografía instantánea se hizo al usar heptano/EtOAc (8:2) como un eluyente. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.96 (2H, t), 3.58 (2H, m), 6.16 (1H, d), 6.34 (1H, d), 6.51 (1H, dd), 7.01 (1H, d), 7.07 (1H, s), 7.45-7.48 (2H, m), 7.54-7.56 (4H, m), 7.61 (1H, distorsionado dd), 7.73 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.49 (1H, t, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz).

### Ejemplo 14.

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

La {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido

. 000055

1-Metil-1H-indazol-3-carboxílico se preparó como {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico partiendo de ácido N-metilindazol-3-carboxílico y clorohidrato de 2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilamina. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea usando heptano/EtOAc como un eluyente de gradiente (9:1-8:2). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3.00 (2H, t), 3.64 (2H, m), 4.12 (3H, s), 6.36 (1H, d), 7.01 (1H, d), 7.26 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.600 (1H, s), 7.602 (1H, s), 7.72 (1H, d), 7.83 (1H, s), 8.16 (1H, d), 8.48 (1H, t).

#### Ejemplo 15.

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

La {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 1H-Imidazol-4-carboxílico se preparó como {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico partiendo de ácido 4-imidazolcarboxílico y clorohidrato de 2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilamina. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH como un eluyente de gradiente (100:0 - 99.6:0.4). El producto se trituró en acetato de etilo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2.93 (2H, t), 3.55 (2H, m), 6.33 (1H, d), 7.01 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.63 (2H, s), 7.71 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.05 (1H, amplio s), 12.43 (1H, amplio s).

000056

**Ejemplo 16.**

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

5 La {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 2-Metil-1H-imidazol-4-carboxílico se preparó como {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico partiendo de ácido 2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico y clorohidrato de 2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etilamina. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH como un eluyente de gradiente (100:0 - 97:3). El producto se disolvió en diclorometano, acetato de etilo saturado con cloruro de hidrógeno se agregó y el producto precipitado como una sal de cloruro de hidrógeno se  
10 filtró. La recristalización de MeOH/EtOAc. La sal de HCl: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 2.62 (3H, s), 3.02 (1H, t), 3.69 (1H, t), 6.26 (1H, d), 6.76 (1H, d), 7.49 (1H, distorsionado d), 6.53 (1H, distorsionado dd), 7.71 (1H, d), 7.82 (1H, s).  
15

20 **Ejemplo 17.**

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

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

25 A una solución agitada de 5-(3,4-diclorofenil)furfural (1.18 g, 4.89 mmol) en ácido acético (30 ml) se agregó nitrometano (0.535 ml, 9.78 mmol) y acetato de amonio (1.13 g, 14.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4.5 horas. La mezcla

000057

de reacción enfriada se vació en agua con hielo (30 ml) y de esta manera el precipitado formado se filtró, lavó con agua y secó bajo vacío para dar 1.15 g (83%) de (E)-2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etenamina.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz;  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  7.37 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.31 (d, 1H).

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

10 A una suspensión de hidruro de litio aluminio (0.939 g, 24.8 mmol) en THF (20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C se agregó lentamente una solución de (E)-2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etenamina en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Algo de metanol se agregó  
15 lentamente a la mezcla seguido por la adición de agua. La mezcla se evaporó, y el residuo sólido se extrajo con EtOAc (3x). Las fracciones EtOAc combinadas se lavaron con NaOH 2M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , evaporó y purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílice, eluyente: MeOH/DCM  
20 al 10-20%) para dar 227 mg (11%) de 2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etanamina.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz;  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  2.74 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 6.29 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.88 (d, 1H).

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

El ácido indazol-3-carboxílico (30 mg; 0.182 mmol), DCC (56 mg, 0.273 mmol) y DMAP (2 mg, cat.) se disolvieron en DCM:DMF

. 000058

(1:1, 4 ml). Se agregó 2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etanamina (46 mg, 0.182 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. DCM (30 ml) se agregó y la capa orgánica lavó con agua (3x15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, evaporaron y purificaron por cromatografía (columna de sílice, eluyente: MeOH/DCM al 1%) para dar 25 mg (34%) de {2-[5-(3,4-diclorofenil)-furan-2-il]-etil}-amida del ácido. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 3.00 (t, 2H), 3.63 (q, 2H), 6.37 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 13.56 (s, 1H).

#### Ejemplo 18.

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

La {2-[5-(3,4-dicloro-fenil)-furan-2-il]-etil}-amida del ácido 5-Tert-Butil-2H-pirazol-3-carboxílico se sintetizó como {2-[5-(3,4-diclorofenil)-furan-2-il]-etil}-amida del ácido 1H-Indazol-3-carboxílico, Ejemplo 17, pero partiendo de ácido 5-tert-butil-2H-pirazol-3-carboxílico y 2-(5-(3,4-diclorofenil)-furan-2-il)etanamina. El producto crudo se purificó por cromatografía (columna de sílice, eluyente: MeOH/DCM al 3%) para dar 53 mg (33%) de {2-[5-(3,4-diclorofenil)-furan-2-il]-etil}-amida del ácido 5-tert-butil-2H-pirazol-3-carboxílico. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.27 (s, 9H), 2.97 (t, 2H), 3.54 (q, 2H), 6.33 (m, 1H), 6.39 (br s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 12.88 (s, 1H).

. 000059

**Ejemplo 19.**

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

5

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

A una solución agitada de 5-(3,4-diclorofenil)furfural (1.21 g, 5.0 mmol) en ácido acético (15 ml) se agregó nitroetano (0.720 ml, 10.0 mmol) y acetato de amonio (1.16 g, 15.0 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se vació a agua con hielo. El precipitado resultante se filtró, lavó con agua y secó bajo vacío para obtener 1.38 g (93%) de (E)-1-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)prop-1-en-2-amina. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 2.62 (s, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.09 (d, 1H).

15

b) Clorohidrato de 1-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)propan-2-amina

A una solución de (E)-1-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)prop-1-en-2-amina (2.72 g, 9.12 mmol) en MeOH (135 ml), EtOAc (100 ml) y HCl al 6.5% (g) en MeOH (32 ml) se agregó Pd/C al 10% (1.09 g). La mezcla se hidrogenó bajo presión (3.3 bar, aparato de hidrogenación Parr) durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, evaporó y purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílice, eluyente: MeOH/DCM al 5-20%) para proporcionar 0.811 g (29%) de 1-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)propan-2-amina como una sal de HCl. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 1.21 (d, 3H), 2.90 (dd, 1H), 3.04 (dd, 1H), 3.55 (q, 1H), 6.44

25

. 000060

(d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.93 (m, 1H).

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

5 Se disolvió ácido 5-Tert-butyl-2H-pirazol-3-carboxílico (94 mg; 0.55 mmol) en DCM: DMF (4:1, 5 ml). Se agregó DCC (172 mg; 0.83 mmol). Se disolvió 1-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)propan-2-amina (149 mg; 0.55 mmol) en 2 ml de DCM y TEA (77 µl, 0.55 mmol) y la solución resultante se agregó a la mezcla de reacción.

10 La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego DCM (50 ml) se agregó y la fase orgánica se lavó con agua (2x30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, evaporó y purificó por cromatografía (CombiFlash, 1<sup>a</sup> columna de sílice, eluyente: EtOAc/heptano al 7.5-100%; 2<sup>a</sup> columna de

15 sílice, eluyente: MeOH/DCM al 0-5%) para dar 35 mg (15%) de 3-tert-butyl-N-(1-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.19 (d, 3H), 1.27 (s, 9H), 2.88 (dd, 1H), 2.98 (dd, 1H), 4.33 (quinteto, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.83 (d,

20 1H), 7.89 (d, 1H), 12.84 (s, 1H).

#### Ejemplo 20.

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

25 A una solución agitada de ácido 5-piridin-4-il-4H-pirazol-3-carboxílico (1.78 g, 9.42 mmol) en DCM (10 ml) se agregó DIPEA (2.46 ml, 14.1 mmol), EDCI (2.71 g, 9.42 mmol) y HOBt (1.91, 14.1 mmol). Se disolvió clorohidrato de 2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-

. 000061

2-il)etanamina (2.75 g, 9.42 mmol) en DCM (15 ml) y DIPEA (1.64 ml, 9.42 mmol). La solución resultante se agregó a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y lavó con solución  
 5 NaHCO<sub>3</sub> (ac.) saturado y agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, evaporó y purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílice, eluyente MeOH/DCM al 0-15%). Las fracciones que contienen el producto se recolectaron, evaporaron y cristalizaron de DCM y se volvieron a cristalizar de MeOH/DCM al 2% y heptano.  
 10 De esta manera, 1.18 g (29%) de N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida se obtuvo.  
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 2.97 (t, 2H), 3.59 (q, 2H), 6.35 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.84 (t, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.63 (m, 2H), 13.95 (s, 1H).

15

### Ejemplo 21.

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

A una solución agitada de {2-[5-(3,4-dicloro-fenil)-furan-2-il]-etil}-amida del ácido 5-tert-Butil-2H-pirazol-3-carboxílico (Ejemplo 18) (128 mg, 0.315 mmol) en DMF/agua (99:1, 1 ml) se agregó cianuro de zinc (81 mg, 0.693 mmol), S-Phos (26 mg, 0.063 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (23 mg, 0.025 mmol). La mezcla de reacción se calentó por un sintetizador de microondas (Emrys, Biotage) a  
 20 150°C durante 40 min. NaOH 1.0 M (20 ml) se agregó y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, evaporaron y purificaron por cromatografía (CombiFlash, la columna de sílice: eluyente EtOAc/heptano al 0-  
 25

. 000062

100%; 2a columna C-18 RP: eluyente MeCN/agua al 0-100%) para dar 25 mg (20%) de 3-tert-butil-N-(2-(5-(3,4-dicianofenil)furan-2-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz; d6-DMSO):  $\delta$  1.27 (s, 9H), 2.96 (t, 2H), 3.57 (q, 2H), 6.35 (br s, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.38 (d, 1H), 12.87 (br s, 1H).

### Ejemplo 22.

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

La N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó como N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, Ejemplo 20, pero partiendo de ácido 3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico y clorohidrato de 2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etanamina. El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílice, eluyente: EtOAc/heptano al 0-100%) para obtener 301 mg (28%) de N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz; d6-DMSO):  $\delta$  2.25 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 3.53 (q, 2H), 6.32 (d, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.16 (t, 1H), 13.86 (s, 1H).

### Ejemplo 23.

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

La N-(2-(5-(3,4-dicianofenil)furan-2-il)etil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó como 3-tert-butil-N-(2-(5-(3,4-

. 000063

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

#### Ejemplo 24.

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

El compuesto se preparó como un racemato de acuerdo a la síntesis de 3-tert-butil-N-(1-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, Ejemplo 19, pero partiendo de ácido 3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico y clorohidrato de 1-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)propan-2-amina. De esta manera, 79 mg (32%) de N-(1-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)propan-2-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida se obtuvo. Los enantiómeros se separaron por cromatografía (SFC Minigram, Mettler Toledo) para obtener 16 mg del otro (pureza óptica 98.8%) (= Compuesto 24A) y 16 mg del otro enantiómero (pureza óptica 98.3 %) (= Compuesto 24B). La configuración absoluta de los enantiómeros separados no se analizó.

Compuesto 24A: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.26 (d, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.91 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 4.52 (m, 1H), 6.20 (d, 1H),

. 000064

6.56 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.41.  
(dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 10.26 (s, 1H).

Compuesto 24B:  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.26 (d, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.91 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 4.52 (m, 1H), 6.20 (d, 1H),  
5 6.56 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.41.  
(dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 10.31 (s, 1H).

### Ejemplo 25.

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

El compuesto se preparó como un racemato de acuerdo a la  
síntesis de 3-tert-butil-N-(1-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-  
il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, Ejemplo 19, pero  
partiendo de ácido 5-piridin-4-il-4H-pirazol-3-carboxílico y  
15 clorohidrato de 1-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)propan-2-amina.  
De esta manera, 90 mg (31%) de N-(1-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-  
il)propan-2-il)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida se  
obtuvo. Los enantiómeros se separaron por cromatografía (SFC  
Minigram, Mettler Toledo) para obtener 16 mg del otro (pureza  
20 óptica 100 %) (= Compuesto 25A) y 11 mg del otro enantiómero  
(pureza óptica 100 %) (= Compuesto 25B). La configuración  
absoluta de los enantiómeros separados no se analizó.

Compuesto 25A:  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz;  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  1.24 (d, 3H), 2.95  
(m, 2H), 4.35 (m, 1H), 6.31 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.35 (s, 1H),  
25 7.58 (s, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.63  
(d, 2H), 13.88 (s, 1H).

Compuesto 25B:  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz;  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  1.24 (d, 3H), 2.95  
(m, 2H), 4.35 (m, 1H), 6.31 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.35 (s, 1H),

. 000065

7.58 (s, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.63 (d, 2H), 13.88 (s, 1H).

### Ejemplo 26.

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

La {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 1-(Piridin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxílico se sintetizó de {2-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]etil}amida del ácido 1H-Imidazol-4-  
10 carboxílico (preparado en el Ejemplo 15) y 2-bromopiridina por el método descrito por A. K. Verma et al. (Tetrahedron Lett. 48 (2007) 4207). La purificación por cromatografía instantánea usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH como un eluyente de gradiente (100:0 - 99.9:0.1) da un producto que se trituró en EtOAc a temperatura  
15 ambiente para proporcionar el producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.96 (2H, t), 3.59 (2H, m), 6.35 (1H, d), 7.03 (1H, d), 7.44 (1H, m), 7.63 (2H, s), 7.84 (1H, s), 7.95 (1H, distorsionado d), 8.05 (1H, m), 8.33 (1H, t), 8.43 (1H, d), 8.54 (1H, m), 8.64 (1H, d, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz).

20

### Ejemplo 27.

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

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

A una suspensión enfriada (0°C) de hidruro de sodio (96 mg, 2.4 mmol) en DMF (1.0 ml) se agregó 3-(3,4-diclorofenil)-1H-

000066

pirazol (0.426 g, 2.0 mmol) como una solución en DMF (2.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. A la mezcla de reacción enfriada (0°C) se agregó N-(2-bromoetil)ftalimida (0.610 g, 2.4 mmol) como una solución en DMF (1.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (3x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y purificaron por cromatografía (CombiFlash, columna C-18 RP, eluyente: MeCN/agua al 0-100%) para obtener 0.155 g (20%) de 2-(2-(3-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)isoindolin-1,3-diona. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 3.98 (t, 2H), 4.26 (t, 2H), 6.74 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.82 (m, 5H).

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

A una solución agitada de 2-(2-(3-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)isoindolin-1,3-diona (155 mg, 0.40 mmol) en EtOH (4.0 ml) se agregó hidrato de hidracina (0.194 ml, 4.0 mmol). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 1 h y se dejó enfriar completamente a temperatura ambiente. Se agregó agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporaron para proporcionar cantidad cuantitativa de 2-(3-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il)etanamina (102 mg, 100%). El producto se usó en la siguiente etapa sin análisis.

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

A una solución agitada de ácido 3-metil-1H-pirazol-5-

. 000067

carboxílico (104 mg, 0.83 mmol) en DCM (2.0 ml) se agregó DIPEA (0.144 ml, 0.83 mmol), EDCI (159 mg, 0.83 mmol) y HOBt (112 mg, 0.83 mmol). Después de 10 min se agregó 2-(3-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il)etanamina (102 mg, 0.40 mmol) a la mezcla de  
 5 reacción como una solución en DCM (2.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y lavó con solución de NaHCO<sub>3</sub> (ac.) saturado y agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, evaporó y purificó por cromatografía (CombiFlash, 1<sup>a</sup> columna de sílice,  
 10 eluyente: MeOH/DCM al 0-10%; 2<sup>a</sup> columna C-18 RP, eluyente: MeCN/agua al 0-100%) para obtener 65 mg (45%) de N-(2-(3-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida. 1H-RMN (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 2.24 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 4.31 (t, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.77  
 15 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 12.88 (s, 1H).

### Ejemplo 28.

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

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

Se sintetizó 2-Metil-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo de acuerdo a la síntesis de 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo como se describe en el Ejemplo 34 (b), pero partiendo de 4-bromo-  
 25 2-metilbenzonitrilo y 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. 1H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 2.60 (s, 3H), 6.69 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 10.47 (br s, 1H).

. 000068

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

El 2-Metil-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (0.949 g, 5.2 mmol) se hizo reaccionar con N-(2-bromoetil)ftalimida (1.58 g, 6.2 mmol) como se describe para la síntesis de 2-(2-(3-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)isoindolin-1,3-diona, Ejemplo 27 (a). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílice, eluyente: EtOAc/heptano al 0-100%) para proporcionar 0.590 g (32%) de 4-(1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo. 1H-RMN (400 MHz; d6-DMSO):  $\delta$  2.36 (s, 3H), 3.99 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 6.76 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.83 (m, 5H).

15

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

Se trató 4-(1-(2-(1,3-Dioxoisoindolin-2-il)etil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo (0.590 g, 1.66 mmol) con hidrato de hidrazina como se describe para la preparación de 2-(3-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il)etanamina, Ejemplo 27 (b). De esta manera, 362 mg (96%) de 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo se obtuvo. 1H-RMN (400 MHz; d6-DMSO):  $\delta$  2.52 (s, 3H), 2.95 (t, 2H), 4.13 (t, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.89 (m, 1H).

25

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

La N-(2-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-

. 000069

(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida se sintetizó de ácido 5-piridin-4-il-4H-pirazol-3-carboxílico (303 mg, 1.60 mmol) y 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo (362 mg, 1.60 mmol) como se describe para la síntesis de (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, Ejemplo 34 (d). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílice, eluyente: MeOH/DCM al 0-20%) para obtener 44 mg (6%) de N-(2-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida. 1H-RMN (400 MHz; d6-DMSO):  $\delta$  2.49 (s, 3H), 3.71 (q, 2H), 4.37 (t, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.63 (m, 2H), 13.99 (s, 1H).

#### 15 **Ejemplo 29.**

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

a) (S)-4-(1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo

El 2-Metil-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (2.35 g, 12.2 mmol) se hizo reaccionar con (S)-2-(1-bromopropan-2-il)isoindolin-1,3-diona (3.61 g, 13.5 mmol) como se describe para la síntesis de 2-(2-(3-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-isoindolin-1,3-diona, Ejemplo 27 (a). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílice, eluyente: EtOAc/heptano al 0-100%) para proporcionar 1.15 g (25%) de (S)-4-(1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil)-1H-pirazol-3-

. 000070

il)-2-metilbenzonitrilo.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.59 (d, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.41 (m, 1H), 4.83 (m, 2H), 6.46 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.78 (m, 2H).

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

El (S)-4-(1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo (481 mg, 1.3 mmol) se trató con hidrato de hidrazina como se describe para la preparación de 2-(3-(3,4-  
10    diclorofenil)-1H-pirazol-1-il)etanamina, Ejemplo 27 (b). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílice, eluyente: MeOH/DCM al 0-20%) para obtener 59 mg (19%) de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz;  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  0.96 (d, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.23 (m,  
15    1H), 4.00 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.89 (m, 1H).

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

20            La                            (S)-N-(1-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida se sintetizó de ácido 5-piridin-4-il-4H-pirazol-3-carboxílico (47 mg, 0.25 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo (59 mg, 0.25 mmol) como se describe para la  
25    síntesis de (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, Ejemplo 34 (d). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílice, eluyente: MeOH/DCM al 0-20%) para obtener 41

000071

mg (40%) de (S)-N-(1-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida. 1H-RMN (400 MHz; MeOD):  $\delta$  1.24 (d, 3H), 2.52 (s, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 8.53 (br s, 1H), 8.56 (d, 1H).

### Ejemplo 30.

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

10

a) (R)-2-(1-hidroxipropan-2-il)isoindolin-1,3-diona

Se calentaron D-Alaninol (3.90 ml, 50 mmol) y anhídrido ftálico (7.41 g, 50 mmol) a 160°C durante 30 min. A la mezcla de reacción enfriada se agregó agua con hielo y DCM. La fase orgánica se recolectó y la fase de agua se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporaron para obtener 8.75 g (85%) de (R)-2-(1-hidroxipropan-2-il)isoindolin-1,3-diona. 1H-RMN (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  1.32 (d, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 7.84 (m, 4H).

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

Se calentaron (R)-2-(1-hidroxipropan-2-il)isoindolin-1,3-diona (8.75 g, 43 mmol) y tribromuro de fósforo (2.73 ml, 29 mmol) a 175°C durante 50 min. A la mezcla de reacción enfriada se agregó hielo (50 ml). De esta manera el precipitado formado se filtró, lavó con agua y secó bajo vacío para obtener 11.1 g (97%) de (R)-2-(1-bromopropan-2-il)isoindolin-1,3-diona. 1H-RMN (400

000072

MHz; d6-DMSO):  $\delta$  1.50 (d, 3H), 3.85 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 7.88 (m, 4H).

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

El 2-Metil-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (2.23 g, 12.2 mmol) se hizo reaccionar con (R)-2-(1-bromopropan-2-il)isoindolin-1,3-diona (3.92 g, 14.6 mmol) como se describe para la síntesis de 2-(2-(3-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)isoindolin-1,3-diona, Ejemplo 27 (a). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílice, eluyente: EtOAc/heptano al 0-100%) para proporcionar 0.753 g (17%) de (R)-4-(1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo. El producto se usó en la siguiente etapa sin análisis.

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

Se trató (R)-4-(1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo (753 mg, 2.0 mmol) con hidrato de hidrazina como se describe para la preparación de 2-(3-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il)etanamina, Ejemplo 27 (b). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílice, eluyente: MeOH/DCM al 0-20%) para obtener 82 mg (17%) de (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo. 1H-RMN (400 MHz; d6-DMSO):  $\delta$  0.96 (d, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.89 (m, 1H).

000073

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

La (R)-N-(1-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida se sintetizó de ácido 5-piridin-4-il-4H-pirazol-3-carboxílico (13 mg, 0.069 mmol) y (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo (17 mg, 0.071 mmol) como se describe para la síntesis de (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, Ejemplo 34 (d). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílice, eluyente: MeOH/DCM al 0-20%) para obtener 19 mg (67%) de (R)-N-(1-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida. 1H-RMN (400 MHz; d6-DMSO):  $\delta$  1.17 (d, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.31 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.81 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.63 (m, 2H), 13.92 (br s, 1H).

### Ejemplo 31.

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

La N-(2-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida se sintetizó como N-(2-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, Ejemplo 28 (d), pero partiendo de ácido 3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico. El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, la columna de sílice, eluyente: MeOH/DCM al 0-15%; 2a columna C-18 RP, eluyente: MeCN/agua al 0-

000074

100%) para obtener 39 mg (42%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 2.24 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 4.33 (t, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.79 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 12.85 (br s, 1H).

5

### Ejemplo 32.

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

La (S)-N-(1-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida se sintetizó como (S)-N-(1-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, Ejemplo 29, pero reemplazando ácido 5-piridin-4-il-4H-pirazol-3-carboxílico con ácido 5-(2-furil)-4H-pirazol-3-carboxílico. El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílice, eluyente: EtOAc/heptano al 0-100%) para obtener 39 mg (75%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.14 (d, 3H), 2.49 (s, 3H), 4.30 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 13.69 (s, 1H).

### Ejemplo 33.

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

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

. 000075

se sintetizó como (R)-N-(1-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, Ejemplo 30, pero reemplazando ácido 5-piridin-4-il-4H-pirazol-3-carboxílico con ácido 3,5-pirazoldicarboxílico. De esta manera el

5 ácido (R)-5-(1-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilcarbamoyl)-1H-pirazol-3-carboxílico obtenido se acopló con morfolina de acuerdo a la síntesis de {2-[5-(3,4-diclorofenil)-furan-2-il]etil}amida del ácido 5-(piperazin-1-carbonil)-2H-pirazol-3-carboxílico, Ejemplo 1, pero reemplazando piperazina

10 con morfolina. El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, 1a columna de sílice, eluyente: MeOH/DCM al 0-10%; 2a columna C-18 RP, eluyente: MeCN/agua al 0-100%) para obtener 24 mg (45%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ

1.25 (d, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.79 (m, 8H), 4.29 (dd, 1H), 4.42

15 (dd, 1H), 4.60 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 11.09 (s, 1H).

#### Ejemplo 34.

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

20

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

Se disolvieron 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (6.5 g; 23.28

25 mmol) y 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (4 g; 18.48 mmol) en THF (65 ml). A esta mezcla cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.65 g; 0.92 mmol), carbonato de sodio (4.7 g; 44.3 mmol) y 18 ml de agua se agregaron y la mezcla de reacción se agitó a 35°C

000076

durante 2.5 h. Los solventes se destilaron casi hasta sequedad y se agregó agua (48 ml). Después de 30 min de agitación el producto precipitado se filtró y 32 ml de etanol se agregó a la precipitación. La suspensión se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y 30 min a  $-10^{\circ}\text{C}$  antes de filtración para dar 3.7 g del producto.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz;  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  1.63-1.54 (m, 3H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.14 (d, 1H).

10

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

Se agregó 2-Cloro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (3.67 g; 12.75 mmol) a 8 ml de etanol bajo atmósfera de nitrógeno. 15.5 ml de HCl al  $\sim 10\%$  (g) en EtOH se agregó lentamente y la temperatura se elevó hasta  $30^{\circ}\text{C}$  donde la mezcla se agitó durante 1 h. La temperatura luego se disminuyó hasta  $-10^{\circ}\text{C}$  y la mezcla se agitó de nuevo durante 30 min después del cual el producto se precipitó como su sal de HCl y se filtró y lavó dos veces con 2 ml de etanol. El producto se secó in vacuo a  $+40^{\circ}\text{C}$ . Rendimiento 2.8 g. Se agregó clorohidrato de 2-Cloro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (2.8 g; 11.47 mmol) a una mezcla de 8 ml de agua y 14 ml de MeOH bajo atmósfera de nitrógeno. A esto se agregó hidróxido de sodio al 50% (1.5 ml; 28.7 mmol) manteniendo la temperatura bajo  $25^{\circ}\text{C}$  durante la adición. La mezcla se agitó durante 2 h, el precipitado se filtró y lavó dos veces con 3 ml de agua tibia. El producto se secó in vacuo a  $+40^{\circ}\text{C}$ . Rendimiento 1.97 g.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz;  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  6.99 (t,

000077

1H), 7.89 (m, 1H), 7.99 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 13.27 (s, 1H).

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

5 Se disolvieron 2-Cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (4.00g; 19.64 mmol), carbamato de (S)-tert-butil-1-hidroxipropan-2-ilo (3,79 g; 21.61 mmol) y trifenilfosfina en THF seco bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó. Se agregó diisopropilazodicarboxilato (7.74 ml; 39.3 mmol) gota a gota y el matraz de  
10 reacción se enfrió por baño de hielo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche (18 h) y evaporó hasta la sequedad. Para desprotección Boc 200 ml de solución HCl/EtOH al 10% se agregó al residuo de evaporación, agitó durante 20 horas a temperatura ambiente y evaporó hasta la sequedad. 100 ml de agua  
15 se agregó al residuo de evaporación y lavó con 3 x 120ml de diclorometano para remover los residuos reactivos. El pH de la fase de agua se ajustó hasta ~12 por adición de NaOH 2 M, lavó con 3 x 80 ml de diclorometano y la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La fase orgánica se filtró y evaporó para dar 2.605 g de  
20 (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo.

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

Se disolvieron ácido 3-Acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.59  
25 g; 3.84 mmol) y DIPEA (1.0 ml; 5.75 mmol) en 4 ml de diclorometano seco. HOBt anhidro (0.78 g; 5.75 mmol) y EDCI (1.10 g; 5.75 mmol) se agregaron a temperatura ambiente. (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (1.00 g; 3.84

. 000078

mmol) se disolvió en 4 ml de diclorometano y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. 40 ml de diclorometano se agregó y la capa orgánica lavó con 3 x 15 ml de agua. Las fases de agua combinadas se lavaron con 2 x 20 ml de diclorometano. Ambas fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraron y evaporaron hasta la sequedad. Ambas fracciones del producto crudo se combinaron y purificaron por CombiFlash (MeOH al 2% en diclorometano). Las fracciones del producto se combinaron y evaporaron para dar 497mg del producto. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.16 (d, 3H, J=6.7Hz), 2.49 (s, 3H), 4.31 (m, 2H), 4.46 (sept, 1H, J=6.7 Hz), 6.93 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.31 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.92 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.97 (d, 1H, J=8.1Hz), 8.03 (d, 1H, J=1.3Hz), 8.48 (d, 1H, J=8.5Hz), 14.16 (s, 1H).

15

### Ejemplo 35.

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

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

El 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo se preparó como se describe para (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo en el Ejemplo 34 (c), partiendo de 2.3 g de clorohidrato de 2-cloro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo, 1.7ml de DIPEA y 1.7g de 2-hidroxietilcarbamato de tert-butilo proporcionando 2.08 g del producto. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.56 (s, 2H), 2.97 (t, 2H), 4.13-4.17 (t, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.93-8.02 (m, 2H), 8.10 (d, 1H).

000079

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

Se disolvieron ácido pirazin-2,5-dicarboxílico (0.53 g; 3.18 mmol), HOBT anhidro (0.43 g; 3.18 mmol), clorohidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.61 g; 3.18 mmol) y DIPEA (0.55 ml; 3.18 mmol) en 5 ml de diclorometano seco. Se disolvieron 4-(1-(2-Aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.6 g; 2.12 mmol) y DIPEA (0.55 ml; 3.18 mmol) en 5 ml de diclorometano seco y se agregó gota a gota a la mezcla previa. La mezcla de reacción se agitó durante la noche después del cual se agregaron ácido pirazin-2,5-dicarboxílico (0.27 g; 1.59 mmol), HOBT anhidro (0.52 g; 3.81 mmol), clorohidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.41 g; 2.12 mmol) y DIPEA (0.37 ml; 2.12 mmol) para conducir la reacción a la terminación. Después de 2.5 h la mezcla se diluyó con 20 ml de diclorometano. Después de la adición de 10 ml de agua, el producto se precipito y filtró proporcionando 0.42 g del producto crudo que se usó sin purificación adicional.

20

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

Se disolvieron ácido 5-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etilcarbamoil)pirazin-2-carboxílico (0.11 g; 0.29 mmol), clorohidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.083 g; 0.43 mmol), HOBT anhidro (0.058 g; 0.43 mmol), DIPEA (0.075 ml; 0.43 mmol) y morfolina (0.025 g; 0.29 mmol) en 5 ml de diclorometano seco y agitaron durante la

000080

noche. La solución se diluyó con 10 ml de diclorometano y lavó con 3 x 5 ml agua. Las fases de agua combinadas se extrajeron con 2 x 5 ml diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraron y evaporaron hasta la sequedad.

5 El producto se purificó usando cromatografía instantánea DCM/MeOH como eluyente de gradiente. Rendimiento 0.06g. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 3.45 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.69 (s, 4H), 3.76-3.80 (m, 2H), 4.42 (t, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.94-8.01 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.22-9.25 (t, 1H).

10

### Ejemplo 36.

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

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

20 Se disolvieron fenilhidrazina (0.5 g; 4.62 mmol), éster de dimetilo del ácido acetilendicarboxílico (0.66 g; 4.62 mmol) y sal de piridina del ácido 4-toluenesulfónico (1.16 g; 4.62 mmol) en 7 ml de THF seco bajo atmósfera de nitrógeno y la solución se agitó durante 2 h en temperatura ambiente después de lo cual 7 ml de HCl al 10% (g) en EtOAc se agregó y la mezcla se calentó a 25 67°C durante 5 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad y 6 ml de DCM se agregó al residuo. La fase orgánica se lavó con 8 ml de agua y las fases de agua combinadas se extrajeron con 2 x 6 ml de DCM. Las fases orgánicas combinadas se

000081

lavarón una vez más con 12 ml de agua, secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtraron y evaporaron hasta la sequedad para dar 0.35 g del producto el cual se usó como tal sin purificación adicional.

5            b) ácido 5-Oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico

El 5-oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (0.35 g; 1.60 mmol) en 5 ml de solución NaOH 2M se calentó a 60°C durante 2 h después de lo cual la mezcla de reacción se hizo ácida con 1.5 ml de HCl concentrado lo que provocó que el  
10 producto formara un precipitado amarillo. La filtración da 0.18 g del producto.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz;  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  5.97 (s, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.74 (m, 2H).

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

Se agregaron ácido 5-Oxo-1-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico (0.05 g; 0.24 mmol), HOBt (0.049 g; 0.37 mmol) y clorohidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.07 g; 0.37 mmol) a 2.5 ml de DCM. A esto una mezcla de 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.06 g; 0.24  
20 mmol) y DIPEA (0.064 ml; 0.37 mmol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante la noche después de lo cual 10 ml de DCM se agregó. La mezcla se lavó con 3 x 5 ml de agua y las fases de agua combinadas se extrajeron con 2 x 5 ml de DCM. Las capas  
25 orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtraron y evaporaron hasta la sequedad. El producto se purificó con cromatografía instantánea usando DCM/MeOH como eluyente de gradiente. Las fracciones combinadas dan 18 mg del producto.  $^1\text{H}$ -

000082

RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.23 (s, 1H), 3.65-3.70 (m, 2H), 4.37 (t, 2H), 5.83 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.31-7.35 (t, 1H), 7.45-7.49 (t, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.85-7.89 (m, 2H), 7.94-7.96 (m, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.28 (m, 1H).

5

### Ejemplo 37.

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

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

La 8-Nitro-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)isoquinolina se preparó como se describe para 2-Cloro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo en el  
15 Ejemplo 34 (a) partiendo de 0.5 g de 5-bromo-8-nitroisoquinolina. Rendimiento 0.49 g. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.43-1.51 (m, 3H), 1.80-1.89 (m, 2H), 2.32-2.33 (m, 1H), 3.25-3.27 (m, 1H), 3.76-3.78 (m, 1H), 5.06 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.84 (s, 1H).

20

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

La 8-Nitro-5-(1H-pirazol-5-il)isoquinolina se preparó de 8-Nitro-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)isoquinolina (0.49g) como se describe para 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo en el Ejemplo 34(b). Rendimiento 0.35  
25 g. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 6.92 (d, 1H), 8.00 (br s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.87 (br s, 1H), 9.84 (s, 1H), 13.50 (br s, 1H).

000083

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

A 0.50 g de 8-nitro-5-(1H-pirazol-5-il)isoquinolina se agregó 5 ml de DMF seco y la mezcla se agitó a TA durante 30 min.

5 A esto se agregó 0.65 g de metansulfonato de 2-(tert-butoxicarbonilamino)etilo diluido hasta 1.5 ml de DMF seco y la mezcla se proceso por microondas (Biotage Initiator Sixty operando a 2.45 GHz) durante 30 min a 160°C. Después de vaciar la mezcla a agua, se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas  
10 combinadas se lavaron con agua y salmuera, secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporaron. El producto crudo se purificó por CombiFlash (MeOH al 5% en diclorometano). Las fracciones del producto se combinaron y evaporaron para dar 0.59 g de producto protegido por Boc. Para desprotección Boc 8 ml de solución HCl/EtOH al 10% se agregó al  
15 residuo de evaporación, agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida por CCD. 3 ml de dietiléter se agregó a la mezcla y el precipitado se filtró, lavó con dietiléter y secó para dar 0.30 g del producto como sal de HCl.  
20 <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.57 (br s, 2H), 3.04 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 6.90 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.83 (s, 1H).

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

25 La 3-Metil-N-(2-(3-(8-nitroisoquinolin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó de 2-(3-(Isoquinolin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanamina (0.15 g) y ácido 3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.080g) como se describe para  
000984

(S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida en el Ejemplo 34(d). Rendimiento 0.15 g.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz;  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  2.25 (s, 3H), 3.75 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.82 (s, 1H), 12.90 (br s, 1H).

### Ejemplo 38.

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

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

El 5-(2-Metoxi-4-nitrofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol se preparó como se describe para 2-Cloro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo en el Ejemplo 34 (a) partiendo de 2.46 g de 1-yodo-2-metoxi-4-nitro-benceno. Rendimiento 1.88 g.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz;  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  1.41-1.63 (m, 3H), 1.80-1.87 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 2.26-2.38 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.80-3.85 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 5.05 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.95 (d, 1H).

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

EL 5-(2-Metoxi-4-nitrofenil)-1H-pirazol se preparó de 1.88 g de 5-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol como se describe para 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo en el Ejemplo 34 (b). Rendimiento 1.32 g.  $^1\text{H}$ -RMN

000085

(400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 4.02 (s, 3H), 6.90 (d, 1H), 7.82-7.86 (m, 3H), 8.21 (d, 1H), 13.2 (br s, 1H).

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

5 El 2-(3-(2-Metoxi-4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etanamina se preparó de 5-(2-Metoxi-4-nitrofenil)-1H-pirazol (1.00 g) y metansulfonato de 2-(tert-butoxicarbonilamino)etilo (1.42 g) como se describe para 2-(3-(isoquinolin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanamina en el Ejemplo 37 (c). Rendimiento 0.24 g (como sal  
10 de HCl). <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 3.32 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.47 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.88-7.93 (m, 3H), 8.12 (br s, 2H), 8.22 (d, 1H).

d) 3-(Furan-2-il)-N-(2-(3-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida  
15

La 3-(Furan-2-il)-N-(2-(3-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó de 2-(3-(2-Metoxi-4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etanamina (0.11 g) y ácido 3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (0.079 g) como se  
20 describe para (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida en el Ejemplo 34 (d). Rendimiento 0.11 g. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 3.71 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.39 (t, 2H), 6.57-6.68 (m, 2H), 6.85-6.89 (m, 2H), 7.76-7.93 (m, 4H), 8.15-8.22 (m, 1H), 8.53 (br s, 1H), 13.71  
25 (br s, 1H).

000086

**Ejemplo 39.**

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

5

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

El 5-Cloro-2-nitrobenzonitrilo (1.5 g), 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2.74 g), PEPPSI (dicloruro de 3-cloropiridil)paladio (ii) ((1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno) (0.11 g), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.27 g) en DMF (30 ml) y agua (3 ml) se agitó bajo argón a 90°C durante 2.5 h. Después de vaciar la mezcla a agua, se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> al 5%, agua y salmuera, secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporaron. El residuo se trituroó con etanol. El precipitado se filtró y lavó con agua. Rendimiento 1.96 g. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.50-1.65 (m, 3H), 1.83-1.87 (m, 1H), 1.95-1.99 (m, 1H), 2.33-2.42 (m, 1H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.95-4.00 (m, 1H), 5.34 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.54 (d, 1H).

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

El 2-nitro-5-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo se preparó de 1.96 g de 2-nitro-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo como se describe para 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo en el Ejemplo 34 (b). Rendimiento 1.40 g. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 7.10 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 13.4 (br s, 1H).

000087

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

El 5-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzonitrilo

5 se preparó de 2-nitro-5-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (1.00 g) y metansulfonato de 2-(tert-butoxicarbonilamino)-etilo (1.45 g) como se describe para 2-(3-(isoquinolin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanamina en el Ejemplo 37 (c). Rendimiento 0.32 g (como sal HCl). <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 3.34 (t, 2H), 4.50 (t, 2H),  
10 7.15 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.21 (br s, 2H), 8.39 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.61 (d, 1H).

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

15 La N-(2-(3-(3-ciano-4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó de 5-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzonitrilo (0.10 g) y ácido 3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (0.077 g) como se describe para (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida en el Ejemplo  
20 34 (d). Rendimiento 0.21 g. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 3.75 (t, 2H), 4.41 (t, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.24-7.39 (m, 2H), 7.82-7.91 (m, 3H), 8.37-8.70 (m, 5H), 13.84 (br s, 1H).

#### **Ejemplo 40.**

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

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

000088

El 4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)ftalonitrilo se preparó como se describe para 2-cloro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo en el Ejemplo 34 (a) a partir de 2.29g 4-yodoftalonitrilo. Rendimiento 2.28 g.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz;  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  1.50-1.65 (m, 3H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.94-1.99 (m, 1H), 2.32-2.41 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.94-3.97 (m, 1H), 5.33 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.31 (d, 1H).

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

El 4-(1H-pirazol-5-il)ftalonitrilo se preparó de 2.28 g de 4-(1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)ftalonitrilo como se describe para 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo en el Ejemplo 34 (b). Rendimiento 1.53 g.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz;  $\text{d}_6$ -DMSO):  
15  $\delta$  7.05 (d, 1H), 7.91 (br s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H), 13.36 (br s, 1H).

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

El 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)ftalonitrilo se preparó de 4-(1H-pirazol-5-il)ftalonitrilo (0.38g) y metansulfonato de 2-(tert-butoxicarbonilamino)etilo (0.61g) como se describe para 2-(3-(isoquinolin-5-il)-1H-pirazol-1-il)etanamina en el Ejemplo 37 (c). Rendimiento 0.050 g (como sal HCl).  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz;  $\text{d}_4$ -MeOH):  $\delta$  3.50 (t, 2H), 4.54 (t, 2H),  
25 6.94 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H).

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

. 000089

(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

La N-(2-(3-(3,4-dicianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó de 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)ftalonitrilo (0.050 g) y ácido 3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (0.042g) como se describe para (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida en el Ejemplo 34 (d). Rendimiento 0.062 g. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 3.72 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.27-7.40 (m, 2H), 7.88-7.94 (m, 3H), 8.14 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.35-8.65 (m, 3H), 13.9 (br s, 1H).

#### Ejemplo 41.

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

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

El 5-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1H-pirazol (0.555 g, 2.53 mmol), 2-hidroxietilcarbamato de tert-butilo (0.449 g, 2.79 mmol) y trifenilfosfina (0.863 g, 3.29 mmol) y THF (20 ml) se mezclaron. El azodicarboxilato de diisopropilo (0.997 ml, 5.06 mmol) se agregó. La mezcla se agitó durante 3 h. El EtOH/HCl 10% (50 ml) se agregó. La mezcla se agitó durante la noche. El solvente se removió por evaporación. El se agregó agua (20 ml) al residuo. Esta mezcla se lavó con DCM (2 x 20 ml). El NaOH 1 M se agregó hasta que el pH 14 se alcanzó seguido por la extracción con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se agruparon y evaporaron hasta secarse. La Cromatografía instantánea (gradiente de DCM:MeOH) dió 97 mg del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 3.19-3.26 (m, 2H), 4.04 (s,

. 000090

3H), 4.20-4.28 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.91-7.97 (m, 1H).

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

El ácido 3-metilpirazol-5-carboxílico (70.0 mg, 0.555 mmol), HOBT (85 mg, 0.629 mmol) y PS-carbodiimida (672 mg) se pesaron en un vial de vidrio. DCM (4 ml) y DMF (0.4 ml) se agregaron. La mezcla se agitó durante 10 minutos. La 2-(3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etanamina (97 mg, 0.370 mmol) se agregó y la mezcla se agitó durante 24 h. Los sólidos se filtraron. La PS-Trisamina (616 mg, 1.849 mmol) se agregó al filtrado. La mezcla se agitó durante 2 h y se filtró. El filtrado se concentró y purificó por cromatografía instantánea (gradiente de DCM:MeOH) para dar 46 mg del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 2.35 (s, 3H), 3.92, (m, 2H), 4.05, (s, 3H), 4.40, (t, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 9.94 (s, 1H).

20

#### **Ejemplo 42.**

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

El ácido 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoxazol-3-carboxílico (57.9 mg, 0.3 mmol), HOBT (46 mg, 0.340 mmol) y PS-carbodiimida (364 mg), DCM (4 ml) y DMF (0.4 ml) se mezclaron en un vial de vidrio. La mezcla se agitó durante 10 minutos. El 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (49 mg, 0.20

. 000091

mmol) se agregó y la mezcla se agitó durante 24 h. Los sólidos se filtraron. La PS-Trisamina (333 mg, 1.0 mmol) se agregó al filtrado. La mezcla se agitó durante 4 h y se filtró. El filtrado se concentró y purificó por cromatografía instantánea (gradiente de DCM:MeOH) para dar 16 mg del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): 3.70 δ (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.38 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.94-8.00 (m, 3H), 8.10 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.86-9.13 (m, 1H).

#### 10      **Ejemplo 43.**

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

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

000092

**Ejemplo 44.**

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

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

20 **Ejemplo 45.**

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

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

25 El 4-(1-(2-amino-3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo se preparó como se describe para (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo en el Ejemplo 34 (c) a partir de 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (0.2

. 000093

g; 0.98 mmol) y 1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilcarbamato de tert-butilo (0.22g; 1.09 mmol). Rendimiento 22%.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.02 (m, 6H), 1.71 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.97 (s, 1H).

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

La N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-3-metilbutan-2-il)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó como se describe para (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida en el Ejemplo 34 (d) a partir de 4-(1-(2-amino-3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.060 g; 0.21 mmol) y ácido 5-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxílico (0.039 g; 0.21 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea usando columna de ciano y EtOAc/heptano como eluyente. Rendimiento 12%.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz; MeOD):  $\delta$  1.14 (m, 6H), 1.95 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.88 (m, 1H).

#### Ejemplo 46.

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

La N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxamida se preparó como se describe para (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida en el Ejemplo

000994

34 (d) a partir de ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxílico (0.16 g; 0.97 mmol) y 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.20 g; 0.81 mmol). Rendimiento 12%. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 3.75 (q, 2H), 4.41 (t, 2 H), 6.96 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.71 (m, 1H), 9.09 (d, 1H).

#### Ejemplo 47.

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

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

El 2-nitro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo se preparó de 4-cloro-2-nitrobenzonitrilo (1.50 g) y 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-1H-pirazol (2.74g) como se describe para 2-nitro-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo en el Ejemplo 39 (a). Rendimiento 1.75 g. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.57 (m, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.38-2.47 (m, 1H), 3.68-3.75 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 5.33 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.60 (d, 1H).

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

El 2-nitro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo se preparó de 1.53 g de 2-nitro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo como se describe para 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo en el Ejemplo 34 (b). Rendimiento 1.0 g. <sup>1</sup>H-RMN

. 000095

(400MHz;  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  7.09 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.73 (d, 1H), 13.40 (br s, 1H).

c) Metansulfonato de 2-(tert-Butoxicarbonilamino)etilo

5 El N-(2-hidroxietil)carbamato de tert-Butilo (6.0 g), trietilamina (5.68 ml) se disolvieron en diclorometano (50 ml) y cloruro de metansulfonilo (3.02 ml) se agregó gota a gota a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla se agitó durante 30 min a 0°C y se continuó la agitación durante 2 h a TA. El agua se agregó y  
10 la mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con  $Na_2SO_4$  y se evaporaron. El producto se almacenó bajo nitrógeno. Rendimiento 8.64 g.  $^1H$ -RMN (400MHz;  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.39 (s, 9H), 3.16 (s, 3H), 3.23 (q, 2H), 4.16 (t, 2H), 7.04 (br s, 1H).

15

d) 2-(3-(4-Ciano-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etilcarbamato de tert-Butilo

El 2-nitro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (1.0 g), DMF (10 ml) e hidruro de sodio (60% en aceite, 0.24 g) se agitaron durante  
20 30 min a TA. El metansulfonato de 2-(tert-butoxicarbonil-amino)-etilo (1.45 g) en DMF (3.3 ml) se agregó y la mezcla se procesó por microondas durante 30 min a 160°C (Biotage Initiator Sixty que opera en 2.45 GHz). Después de verter la mezcla a agua, se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y  
25 salmuera, se secaron con  $Na_2SO_4$  y evaporaron. El producto se trituroó con IPA y filtró. Rendimiento 0.92 g.  $^1H$ -RMN (400MHz;  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.35 (s, 9H), 3.38 (m, 2H), 4.24 (t, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.70 (d,

. 000096

1H).

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

A una solución de 2-(3-(4-ciano-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etilcarbamato de tert-butilo (0.92 g) en diclorometano (3 ml) solución HCl-etanol al 17% (10 ml) se agregó y la mezcla se agitó a TA hasta la desaparición del material de partida. El precipitado se filtró, se lavó con dietiléter y se secó para dar 0.70 g del producto como sal HCl. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 3.31 (m, 2H), 4.50 (t, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.27 - 8.35 (m, 3H), 8.37 (dd, 1H), 8.73 (d, 1H).

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

La N-(2-(3-(4-ciano-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó de 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzonitrilo (300 mg) y ácido 3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (161 mg) como se describe para (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida en el Ejemplo 34 (d). Rendimiento 166 mg. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 3.75 (q, 2H), 4.43 (t, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.31 (br. s, 1 H), 7.39 (m, 1H), 7.88 - 7.96 (m, 3H), 8.20 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.47 - 8.57 (m, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 13.90 (m, 1H).

#### 25 **Ejemplo 48.**

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

La N-(2-(3-(4-ciano-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-

000097

(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó de 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzonitrilo (150 mg) y ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (94 mg) como se describe para (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-

5 il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida en el Ejemplo 34 (d). Rendimiento 84 mg. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 3.30 (s, 3H), 3.71 (q, 2H), 4.39 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.27 (br. s, 1 H), 7.88 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.45 - 8.75 (m, 1H), 8.66 (d, 1H), 14.16 (s, 1H).

10

#### **Ejemplo 49.**

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

La N-(2-(3-(4-ciano-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-  
15 (piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó de 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzonitrilo (150 mg) y ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico (89 mg) como se describe para (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-  
2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida en el Ejemplo 34 (d). Rendimiento  
20 9 mg. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 2.44 (s, 3H), 3.70 (q, 2H), 4.40 (t, 2H), 6.48 (d, 1H), 7.05 (d, 1 H), 7.88 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.79 (m, 1H).

#### **Ejemplo 50.**

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

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

. 000098

aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzonitrilo (50 mg) y ácido 3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (44 mg) como se describe para (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida en el Ejemplo 34 (d). Rendimiento 27 mg. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 3.74 (m, 2H), 4.42 (t, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.17 - 7.28 (m, 1 H), 7.50 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.05 - 8.20 (m, 2H), 8.31 - 8.42 (m, 1H), 8.52 - 8.59 (m, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.92 - 9.04 (m, 1H), 13.79 (s, 1H).

#### 10 **Ejemplo 51.**

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

La 3-acetil-N-(2-(3-(3,4-dicianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó de 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)ftalonitrilo (50 mg) y ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (34 mg) como se describe para (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida en el Ejemplo 34 (d). Rendimiento 43 mg. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 2.49 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 4.37 (t, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.63 (br s, 1H), 14.05 (br s, 1H).

#### **Ejemplo 52.**

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

La 3-acetil-N-(2-(3-(3,4-dicianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó de 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)ftalonitrilo (50 mg) y ácido 3-

000099

(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (42 mg) como se describe para (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida en el Ejemplo 34 (d). Rendimiento 39 mg.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz;  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  3.73 (q, 2H), 4.40 (t, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.11 - 8.16 (m, 2H), 8.30 (dd, 1H), 8.40 - 8.58 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 13.78 (br s, 1H).

### Ejemplo 53.

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

La N-(2-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó como se describe para N-(2-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida en el Ejemplo 31 usando ácido 5-piridin-3-il-4H-pirazol-3-carboxílico (0.46 g; 2.43 mmol), 4-(1-(2-amino-etil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo (0.50 g; 2.21 mmol), HOBt (0.45 g; 3.31 mmol), EDCI (0.64 g; 3.31 mmol) y 0.58 ml (3.31 mmol) de DIPEA como materiales de partida.

20 Después del trabajo el producto se precipitó fuera del diclorometano para dar 0.56g (64%) de N-(2-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz;  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  3.67-3.76 (m, 2H), 4.33-4.41 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.74-7.82 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.88 (amplio s, 1H), 8.10-8.18 (m, 1H), 8.44-8.58 (m, 2H), 9.00 (amplio s, 1H), 13.82 (s, 1H).

25

000100

**Ejemplo 54.**

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

5 El ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.469 g; 3.04 mmol) y 0.8 ml de DIPEA se disolvieron en 3 ml de DCM seco bajo nitrógeno. HOBt (0.616g; 4.56 mmol) y EDCI (0.874g; 4.56 mmol) se agregaron. El 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.75g; 3.04 mmol) se agregó en 4.5 ml de DCM y  
 10 se agitó durante la noche a TA. 60 ml de DCM se agregó y se lavó con 3 x 17 ml de agua. Las fases de agua combinadas se lavaron con 2 x 30 ml de DCM. Todos los lavados de DCM se combinaron y secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y evaporaron. El producto se purificó por trituración en 2 ml de EtOH para dar acetil-N-(2-(3-  
 15 (3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 2.49 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.94, (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.64 (amplio s, 1H), 14.19 (s, 1H).

20

**Ejemplo 55.**

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

a) (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo  
 25

El (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo se preparó con la reacción Mitsunobu como se describe para (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-

. 000101

clorobenzonitrilo en el Ejemplo 34(c) usando 2-cloro-4-(1H-pirazol-5-il)-benzonitrilo (2.00g, 9.82 mmol) y 1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (R)-tert-butilo (1.893g, 10.80 mmol) como materiales de partida. Después de trabajar y  
5 remover Boc 0.434 g (17%) de (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo se obtuvo. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 0.97 (d, 3H), 2.96 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.92-8.00 (m, 2H), 8.11 (d, 1H).

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

El compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 34(d). El (R)-4-(1-(2-amino-propil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (1.00 g, 3.84 mmol), ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.591 g; 3.84 mmol), 1.0 ml de DIPEA se disolvieron en  
15 3 ml de DCM seco bajo nitrógeno. HOBt (0.777 g; 5.75 mmol) y EDCI (1.103 g; 5.75 mmol) se agregaron y la reacción se agita a TA durante la noche. El producto crudo (576 mg) se cristalizó de 4 ml de EtOH para obtener 164 mg (11%) de (R)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-  
20 carboxamida. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.16 (d, 3H), 2.49 (s, 3H), 4.34-4.38 (m, 2H), 4.40-4.53 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.85-8.09 (m, 3H), 8.48 (amplio s, 1H), 14.15 (s, 1H).

25

**Ejemplo 56.**

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

000102

La (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (100 mg; 0.25 mmol) y 5 ml de EtOH se pusieron en matraz de reacción y borohidruro de sodio (19 mg; 0.5 mmol) se agregó lentamente como suspensión EtOH. La reacción se agitó durante la noche hasta la terminación. 0.5 ml de agua y 1 ml de HCl 0.5M se agregaron gota a gota. La solución se evaporó hasta secarse, 20 ml de diclorometano se agregó y lavó con 10 ml de NaHCO<sub>3</sub> 1 M y 10 ml de agua seguido con el secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración y evaporación 76 mg (76%) de (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida pura se obtuvo. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.11 (d, 3H), 1.38 (d, 3H), 4.22-4.48 (m, 3H), 4.74-4.84 (m, 1H), 4.41 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.92-8.05 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 13.04 (s, 1H).

#### Ejemplo 57.

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

El compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 34(d). (S)-4-(1-(2-amino-propil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (1.00 g; 3.84 mmol), ácido 2-aminotiazol-4-carboxílico (0.66 g; 4.66 mmol), 1.00 ml de DIPEA, HOBt (0.26 g; 1.9 mmol) y EDCI (1.10 g; 5.75 mmol) se usaron como materiales de partida. La purificación por cristalización de isopropanol:tolueno proporcionó 0.93 g (63%) de (S)-2-amino-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.10 (d, 3H), 4.22-4.45 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 7.04 (amplio s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.82

(d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.08 (s, 1H).

### Ejemplo 58.

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

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

La reacción Mitsunobu se llevó a cabo como se describió en el Ejemplo 34(c) usando 2-cloro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (0.60 g, 2.95 mmol) y 1-hidroxibutan-2-ilcarbamato de (R)-tert-butilo (0.61 g, 3.24 mmol) como materiales de partida. 0.249 g (31%) de (R)-4-(1-(2-aminobutil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo se obtuvo después del trabajo. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 0.91 (t, 3H), 1.22 (d, 3H), 3.33 (amplio s, NH<sub>2</sub>HCl traslapado con agua) 3.99 (dd, 1H), 4.12 (dd, 1H), 4.44-4.86 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.92-7.99 (m, 2H), 8.11 (d, 1H).

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

El compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 34(d). La reacción se llevó a cabo en 4 ml de DCM a TA durante la noche usando (R)-4-(1-(2-aminobutil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.249 g; 0.91 mmol), ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.140 g; 0.91 mmol), 0.24 ml de DIPEA, HOBt (0.184g; 1.36 mmol) y EDCI (0.261 g; 1.36 mmol) como materiales de partida. La purificación se dió por trituración EtOH. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 0.90 (t, 3H), 1.42-1.67 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 4.19-4.42 (m, 3H), 6.91 (d, 1H), 7.32 (s, 1H),

000104

7.79 (d, 1H), 7.85-8.07 (m, 3H), 8.38 (d, 1H), 14.14 (s, 1H).

### Ejemplo 59.

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

La (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida se preparó como 3-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida en el Ejemplo 54 pero a partir de ácido 1,3-tiazol-4-carboxílico (149 mg; 1.51 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (300 mg; 1.51 mmol). El producto crudo se purificó por trituración de EtOH para obtener 84 mg (20%) de (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.12 (d, 3H), 4.30-4.53 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.95-8.04 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.23 (d, 1H).

### Ejemplo 60.

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

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

La reacción se hizo como 3-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida en el Ejemplo 54 pero a partir de monohidrato de ácido 3,5-pirazoldicarboxílico (0.60 g; 3.84 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (1.0 g; 3.84

mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílice, eluyente: 0-100% MeOH/DCM) para obtener 29 mg (36%) de ácido (S)-5-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilcarbamoil)-1H-pirazol-3-carboxílico. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.14 (s, 3H), 4.30-4.50 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.85-8.05 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.35-8.65 (m, 1H), 14.06 (s, 1H), 14.24 (s, 1H).

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

La 1-metilpiperazina (126 mg; 1.25 mmol) y ácido (S)-5-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilcarbamoil)-1H-pirazol-3-carboxílico (50 mg; 1.25 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (254 mg; 1.88 mmol), DIPEA (0.33 ml; 1.88 mmol) y EDCI (361mg; 1.88 mmol) se disolvieron en 15 ml de diclorometano y se agitaron a TA durante la noche. 50 ml de diclorometano se agregó y se lavó con 3 x 15 ml de agua. Las fases de agua combinadas se lavaron con 2 x 20 ml de diclorometano, todas las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílice, eluyente: MeOH/DCM 0-20%) para obtener 75 mg (12%) de (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d1-CDCl<sub>3</sub>): δ 3.90-3.96 (m, 2H), 4.41 (t, 2H), 6.51-6.53 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.48-7.50 (m, 2H), 7.61 (amplio s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 10.45 (amplio s, 1H).

000106

**Ejemplo 61.**

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

5           La           (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó como 3-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida en el Ejemplo 54 pero a partir de ácido 5-piridin-3-il-4H-pirazol-3-carboxílico (181 mg; 10 0.96 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (250 mg; 0.96 mmol). El producto se precipita fuera de diclorometano durante el trabajo y después de la filtración y secado 110 mg (27%) de (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(piridin-3-il)-1H- 15 pirazol-5-carboxamida puro se obtuvo. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.17 (s, 3H), 4.20-4.60 (m, 3H), 7.05-7.36 (m, 1H), 7.40-7.65 (m, 1H), 7.80-8.60 (m, 7H), 8.85-9.07 (m, 1H), 13.76 (s, 1H).

20 **Ejemplo 62.**

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

La           (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida se preparó como 3-acetil-N- 25 (2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida en el Ejemplo 54 pero a partir de ácido tiazol-4-carboxílico (50 mg; 0.38 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (100 mg; 0.38 mmol). El

000107

producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílice C18, eluyente: ACN/agua 0-100%) para obtener 63 mg (44%) de (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)tiazol-4-carboxamida. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.12 (d, 3H), 4.30-4.52 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.95-8.04 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.22 (d, 1H).

### Ejemplo 63.

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

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

El 2-amino-2-metil-1-propanol (4.46 g, 50 mmol) y anhídrido ftálico (7.41 g, 50 mmol) se calentaron a 170°C durante 30 minutos. El agua helada se agregó a la mezcla de reacción enfriada y luego la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó hasta secarse. El producto crudo se purificó por CombiFlash (columna: sílice, eluyente: MeOH 0-10% en DCM) para  
20 obtener 3.611 g (33%) de 2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoindolin-1,3-diona. LC-MS: M+1=220.

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

25 La 2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoindolin-1,3-diona (1.10 g; 5 mmol) y 2-metil-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (0.366 g; 2.0 mmol) se disolvieron en 5 ml de THF bajo atmósfera de nitrógeno. La trifenilfosfina (1.05 g; 4.0 mmol) y DIAD (0.79 ml;

000108

4.0 mmol) se agregaron y la reacción se agita a TA durante el fin de semana. La trifenilfosfina adicional (0.525 g; 2.0 mmol) y DIAD (0.39 ml; 2.0 mmol) se agregaron y la mezcla se agitó a TA durante 2 días y luego se puso a reflujo durante 2 horas. El  
5 solvente se evaporó, 50 ml de agua se agregó y la mezcla se lavó con 3 x 50 ml de diclorometano, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó hasta secarse. La mezcla cruda se purificó dos veces por CombiFlash (columna: sílice, eluyente EtOAc al 0-100% en heptano) para obtener 125 mg (16%) del producto de título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; 10 CDCl<sub>3</sub>): δ 1.56 (s, 6H), 2.60 (s, 3H), 4.2-4.38 (m, 2H), 6.50 (d, 1H), 7.33-7.87 (m, 8H).

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

15 El 4-(1-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo (0.125 g; 0.33 mmol) e hidrato de hidrazina (65%) (0.16 ml; 3.3 mmol) se agitaron en 2 ml de EtOH y se pusieron a reflujo durante 30 minutos y luego durante 2 días a TA. El solvente se evaporó, 5 ml de agua se agregó y la  
20 mezcla se lavó con 3 x 10 ml de MeOH/DCM al 2%, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó hasta secarse. La reacción fue incompleta y las mismas cantidades de reactivos se cargaron y 5 gotas de DMF. La reacción se puso a reflujo sin progreso y re-extrajo como antes para obtener 80 mg de la mezcla de producto  
25 que contiene 21% de 4-(1-(2-amino-2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo basado en análisis LC-MS.

d) N-(1-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)-2-

000109

metilpropan-2-il)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

La N-(1-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-il)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó como 3-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida en el Ejemplo 54 pero a partir de ácido 5-(2-furil)-4H-pirazol-3-carboxílico (56 mg; 0.32 mmol) y 4-(1-(2-amino-2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzonitrilo (80 mg; 0.32 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna sílice-C18, eluyente: ACN/agua 0-100%) para obtener 16 mg del producto que se purificó además por HPLC preparativa (Aguas Deltaprep 4000, SymmPrep 56.2, ACN/AcONH<sub>4</sub> 25-80%) para obtener 5.3 mg de N-(1-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-il)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d1-CDC13): δ 1.52 (s, 6H), 2.54 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.52 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 10.31 (amplio s, 1H).

#### Ejemplo 64.

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

La N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó como 3-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida en el Ejemplo 54 pero a partir de ácido 5-(2-furil)-4H-pirazol-3-carboxílico (36 mg; 0.20 mmol) y 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (50 mg; 0.20 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílice,

. 000110

eluyente: MeOH/DCM 0-100%) para obtener 29 mg (36%) de N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d1-CDCl<sub>3</sub>): δ 3.90-3.96 (m, 2H), 4.41 (t, 2H), 6.51-6.53 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.48-7.50 (m, 2H), 7.61 (amplio s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 10.45 (amplio s, 1H).

#### Ejemplo 65.

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

La N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó como 3-acetil-N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida en el Ejemplo 53 pero a partir de ácido 5-piridin-2-il-4H-pirazol-3-carboxílico (38 mg; 0.20 mmol) y 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (50 mg; 0.20 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílice, eluyente: MeOH/DCM 0-100%) para obtener 19 mg (23%) de N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 3.70-3.74 (m, 2H), 4.38 (t, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.23-7.40 (m, 2H), 7.82-8.02 (m, 5H), 8.09 (s, 1H), 8.48, (amplio s, 1H), 8.62 (d, 1H), 13.89 (amplio s, 1H).

#### 25 Ejemplo 66.

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

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

000111

pirazol-5-carboxamida se preparó como N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida en el Ejemplo 20 pero a partir de ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (215mg; 1.37mmol) y clorohidrato de 2-(5-(3,4-diclorofenil)-furan-2-il)etanamina (400 mg; 1.37 mmol). Producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílice, eluyente: EtOAc/heptano 0-100%) para obtener 267 mg (50%) de 3-acetil-N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)-furan-2-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 2.50 (s, 3H - traslapado con DMSO), 2.93 (t, 2H), 3.54-3.60 (m, 2H), 6.33 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 8.65 (amplio s, 1H), 14.21 (s, 1H).

#### Ejemplo 67.

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

La 3-acetil-N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida (40 mg; 0.10 mmol) se disolvió en 5 ml de EtOH. El NaAc anhidro (10 mg; 0.12 mmol) y clorohidrato de hidroxilamina (8.5 mg; 0.12 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 días hasta que se completo. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse y se disolvió en 10 ml de EtOAc y se lavó 2 x 2 ml de agua. Después del secado de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporación 34 mg (82%) de N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-(1-(hidroxiimino)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida se obtuvo como una mezcla de isómeros E y Z (1H-RMN/~1:1). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d<sub>1</sub>-CDCl<sub>3</sub>): δ 2.23/2.26 (s, 3H), 2.98-3.05 (m, 2H), 3.72-3.82 (m, 2H), 6.19-6.32 (m, 1H), 6.57-

6.62 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.00/7.05 (s, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H), 7.80/7.86 (t, 1H), 13.86 (s, 1H).

**Ejemplo 68.**

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

La 3-acetil-N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida (78 mg; 0.20 mmol) y 2-aminoetanol (10 mg; 0.17 mmol) se disolvieron en 5 ml de tolueno seco y 5 ml de THF  
10 seco y se agitó durante 6.5 h a 75°C bajo atmósfera de nitrógeno y luego durante la noche a TA. El tetrahidroborato de sodio (18.8 mg; 0.50 mmol) se agregó, se agitó durante 3 días a TA y luego 4.5 h a 75°C. 10 mg De tetrahidroborato de sodio se agregó y la mezcla se calentó durante 5 h a 50°C para completar la reacción. 0.1 ml de  
15 agua se agregó a 0°C y pH se ajustó a 1 con HCl 1 M. La solución se evaporó hasta secarse, 15 ml de DCM se agregó y la mezcla se lavó con 10 ml de agua. El pH se ajustó a 12 con NaOH 1 M y se agregó 15 ml de DCM. Después del secado de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> el compuesto se purificó por cromatografía (CombiFlash, Columna de sílice, 2.5-10% MeOH/DCM)  
20 para obtener 19 mg (26%) de N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-(1-(2-hidroxietilamino)-etil)-1H-pirazol-5-carboxamida.  
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d1-CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43 (d, 3H), 2.55-2.70 (m, 1H), 2.74-2.85 (m, 1H), 2.97 (t, 2H), 3.60-3.76 (m, 4H), 4.02-4.12 (m, 1H), 6.16 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.33-7.41 (m, 3H),  
25 7.67 (d, 1H).

**Ejemplo 69.**

N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-(1-

000113

hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida

La N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida se aisló como un subproducto en la preparación de N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-(1-(2-hidroxietilamino)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida por una reducción directa de material de partida 3-acetil-N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida. Después de la purificación cromatográfica (CombiFlash, Columna de sílice, MeOH/DCM 2.5-10%) 21 mg (32%) de N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida se obtuvo. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 1.38 (d, 3H), 2.93 (t, 2H), 3.54 (q, 2H), 4.70-4.85 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.55-7.68 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.19 (amplio s, 1H), 13.03 (s, 1H).

#### Ejemplo 70.

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

La N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxamida se preparó como N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida en el Ejemplo 20 pero a partir de ácido pirazolo[1,5-a]pirimidincarboxílico (82 mg; 0.5 mmol) y clorohidrato de 2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etanamina (146 mg; 0.5 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, columna de sílice, eluyente: 0-20% DCM/MeOH) para obtener 107 mg de N-(2-(5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-

. 000114

carboxamida. El producto se purificó además por trituration en tolueno para dar 55 mg de producto crudo (27%).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz;  $\text{d}_1\text{-CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.06 (t, 2H), 3.83 (m, 2H), 6.233 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.57-8.60 (m, 1H).

### Ejemplo 71.

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

10 a) 3-amino-5-bromopicolinonitrilo

El polvo de hierro (5.0 g, 90 mmol) se agregó a una solución 5-bromo-3-nitro-piridin-2-carbonitrilo (4.56 g, 20 mmol) en ácido acético glacial (125 ml). La suspensión se agitó durante 2 h a 80°C. La mezcla enfriada se filtró a través de un tapón corto de Celite y se lavó con EtOAc. Los solventes se evaporaron, el residuo se disolvió en EtOAc y se neutralizó con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  acuoso al 20%. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y evaporó. El producto crudo se purificó por CombiFlash (DCM-MeOH, elución de gradiente). Las fracciones de producto se combinaron y evaporaron para producir 1.67 g de producto.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz;  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  6.55 (s, 2H), 7.46 (d, 1H,  $J=2.0$  Hz), 7.94 (d, 1H,  $J=1.9$  Hz).

25 b) 5-bromo-3-cloropicolinonitrilo

El nitrito de sodio (0.7 g, 10.15 mmol) se agregó a una suspensión enfriada de 3-amino-5-bromopicolinonitrilo (1.67 g, 8.43 g) en ácido clorhídrico 37% (14 ml, 169 mmol) y agua (4.5

ml) y se agitó durante 1 h a 0-5°C. El polvo de cobre (0.134 g, 2.11 mmol) se agregó y la mezcla se puso a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió, se apagó con agua con hielo y basificó con NaOH al 48%. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y evaporó para dar 1.21 g del producto. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 8.75 (d, 1H, J= 1.9 Hz), 8.90 (d, 1H, J= 1.9 Hz).

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

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

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

El cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (1.1 ml, 4.40 mmol) se agregó a una solución de 3-cloro-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-

00000116

il)-1H-pirazol-5-il)picolinonitrilo (1.1 g, 3.81 mmol) en etanol absoluto (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los solventes se evaporaron y se agregó agua al residuo. La mezcla se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con EtOAc.

5 La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y evaporó para dar 0.796 g del producto. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 7.10 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.17 (d, 1H), 13.4 (bs, 1H).

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

El 3-cloro-5-(1H-pirazol-5-il)picolinonitrilo (0.34 g, 1.662 mmol) se agregó a una suspensión (0-5°C) enfriada de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0.116 g, 2.91 mmol, lavado con heptano) en DMF seco (8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0-5°C y una solución de 2-bromo-N-tritiletanamina (1.00 g, 2.73 mmol, preparado como en EP 435749) en DMF seco (4 ml) se agregó gradualmente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró, se agregaron agua y EtOAc al filtrado y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y evaporaron. El producto crudo se purificó por trituración con heptano-EtOAc para dar 0.56 g del producto. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 2.38 (m, 2H), 2.97 (t, 1H), 4.29 (t, 2H), 7.1-7.3 (m, 16H), 7.98 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 9.13 (d, 1H).

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

. 000117

cloropiconilonitrilo

El ácido trifluoroacético (3.0 ml, 40.4 mmol) se agregó a una solución enfriada de 3-cloro-5-(1-(2-tritilamino)etil)-1H-pirazol-3-il)pivolinonitrilo (0.475 g, 0.969 mmol) en DCM-MeOH  
 5 (1:1, 6 ml). La mezcla se agitó a TA durante 48 h después de lo cual los solventes se evaporaron. El agua y éter se agregaron y las fases se separaron. La fase acuosa se basificó con NaOH 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y evaporaron para dar 0.187 g  
 10 de producto. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 2.97 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 9.13 (d, 1H).

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

15 El hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (67 mg, 0.437 mmol), clorohidrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (84 mg, 0.436 mmol) y DIPEA (0.19 ml, 1.09 mmol) se agregaron a una solución de ácido 5-piridin-3-il-4H-pirazol-3-carboxílico en DCM  
 (6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El 5-(1-  
 20 (2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-3-cloropiconilonitrilo se agregó y la agitación continuo durante la noche. El solvente se evaporó, se agregó agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y evaporó para dar 94 mg del producto. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 3.73 (q,  
 25 2H), 4.41 (t, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.13 (bs, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.99 (bs, 1H), 9.13 (d, 1H), 13.8 (bs, 1H).

. 000118

**Ejemplo 72.**

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

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

El 5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)furan-2-carbaldehído (4.00 g, 14.5 mmol), nitroetano (3.00 ml, 40.7 mmol), n-butilamina (1.7 ml, 17.5 mmol) y ácido acético (7.5 ml) se mezclaron y calentaron hasta 80°C durante 2 h. Después del enfriamiento a TA la mezcla se filtró. El precipitado se cristalizó de etanol proporcionando 2.58 g del producto de título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 2.62 (s, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.22 (m, 1H).

b) 1-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)furan-2-il)propan-2-amina

El (E)-2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-5-(2-nitroprop-1-enil)furano (2.58 g, 7.78 mmol) se mezcló con éter de dietilo (54 ml) y tolueno (25 ml) y se agregó gota a gota a una solución (-20°C) enfriada de hidruro de aluminio litio (2.5 g, 65.9 mmol) en éter de dietilo (11 ml). La mezcla se permitió entibiar hasta 0°C y se agitó durante 3 h y luego a TA durante 1 h adicional de agitación. Luego la mezcla se enfrió nuevamente y 2.5 ml de agua se agregó a -30°C y luego 2.5 ml de solución NaOH acuosa al 1%. Se agregó 7.5 ml adicionales de agua y la solución se permitió entibiar a TA. Se agregó MgSO<sub>4</sub> y la mezcla se agitó y filtró, el precipitado se lavó con tolueno y éter de dietilo y el filtrado se evaporó hasta secarse. Después de la purificación CombiFlash con DCM:MeOH como sistema eluyente, las fracciones agrupadas

. 000119

proporcionó 1.13 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.01 (d, 3H), 2.63 (m, 2H), 3.11-3.15 (m, 1H) 6.28 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.95 (m, 1H).

c) 3-tert-butil-N-(1-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil) fenil) furan-2-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

La 3-tert-butil-N-(1-(5-(4-cloro-3-fluorometil) fenil) furan-2-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-

10 carboxamida se preparó de 1-(5-(4-cloro-3-(trifluoro-metil)-  
fenil)-furan-2-il)propan-2-amina (0.500 g, 1.651 mmol), ácido 3-  
tert-butil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.306 g, 1.817 mmol), HOBT  
(0.246 g, 1.817 mmol), DIPEA (0.576 ml, 3.303 mmol) y EDCI (0.349  
g, 1.817 mmol) como se describió previamente en el Ejemplo 1 (d)  
15 produciendo 0.692 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-  
DMSO): δ 1.19 (d, 3H), 1.26 (s, 9H), 2.87-2.92 (m, 1H), 2.96-3.00  
(m, 1H), 4.29-4.37 (m, 1H), 6.29-6.32 (m, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H),  
7.57-7.73 (m, 1H), 7.88-7.98 (m, 3H), 12.84 (m, 1H).

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

La 3-tert-butil-N-(1-(5-(4-cloro-3-fluorometil) fenil) furan-2-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-

25 carboxamida (0.615 g, 1.355 mmol) se pesó en un vial de reacción (Biotage) y se agregó 11.6 ml de DMF. El cianuro de zinc (0.350 g, 2.981 mmol), S-Phos (0.112 g, 0.271 mmol) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.100 g, 0.108 mmol) se agregaron. El vial de reacción se puso a

reflujo con nitrógeno, se encapsuló y calentó durante 30 min a 150°C en horno de microondas. La mezcla se permitió enfriar a temperatura ambiente y se agregó 30 ml de NaOH 1 M. La mezcla se extrajo con EtOAc durante tres veces y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y evaporaron hasta secarse. La purificación CombiFlash proporcionó 0.094 g del producto de título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.29 (d, 3H), 1.33 (s, 9H), 3.00 (d, 2H), 4.49 - 4.56 (m, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.95 (m, 1H).

### Ejemplo 73.

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

a) Ácido (E)-3-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)furan-2-il)acrílico

El 5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)furan-2-carbaldehído (3.32 g, 13.4 mmol) se disolvió en piridina (16.6 ml) y se agregó piperidina (0.66 ml). El ácido malónico (1.67 g, 1.61 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción enfriada se vació en una solución de hielo (100 ml), agua (100 ml) y HCl concentrado (100 ml). El precipitado se filtró y se lavó con agua fría y se recrystalizó de etanol para proporcionar 2.55 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 6.44 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 12.44 (m, 1H).

000121

b) (E)-2-(2-bromovinil)-5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)furano

El ácido (E)-3-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)furan-2-il)acrílico (2.55 g, 8.06 mmol) se agregó a una solución agitada de periodinano Dess-Martin (18.40 ml, 59.07 mmol) y bromuro de tetraetil amonio (1.84 g, 8.86 mmol) en 12.1 ml de DCM seco. Después de 1.5 h de agitación a TA, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (60 ml) y se extrajo dos veces con solución de bisulfito de sodio (10% acuoso), dos veces con solución de NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada, dos veces con agua y finalmente una vez con salmuera. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó hasta secarse proporcionando 2.44 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 6.43 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 8.17 (m, 2H).

c) (E)-N-(2-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)furan-2-il)vinil)-picolinamida

El (E)-2-(2-bromovinil)-5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)furano (0.501 g, 1.378 mmol) en tolueno (2.4 ml) se agregó a una mezcla de yoduro de cobre(I) (0.014 g, 0.069 mmol), carbonato de potasio (0.381 g, 2.756 mmol), picolinamida (0.202 g, 1.654 mmol) y diamina de N,N'-dimetiletileno (0.0149 ml, 0.0138 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 7.5 h y se permitió enfriar hasta TA. Esto luego se filtró a través de una capa de sílice y la torta filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se evaporó hasta secarse y se purificó con CombiFlash usando heptano-DCM como sistema eluyente proporcionando 0.046 g del compuesto del título.

000122

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 6.54 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.61-7.70 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.99-8.02 (m, 1H), 8.04-8.09 (m, 2H), 8.13 (m, 1H), 8.74 (m, 1H), 11.20 (d, 1H).

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

La (E)-N-(2-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)furan-2-il)vinil)picolinamida (0.046 g, 0.012 mmol) se trató con cianuro de zinc (0.041 g, 0.026 mmol), S-Phos (0.010 g, 0.002 mmol) y  
10 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.009 g, 0.001 mmol) como se describió previamente en el Ejemplo 72 (d). La purificación TLC preparativa proporcionó 0.011 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 6.63 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.68-7.76 (m, 2H), 8.05-8.21 (m, 5H), 8.75 (d, 1H), 11.26 (d, 1H).

15

#### Ejemplo 74.

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

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

La 2-(furan-2-il)etanamina (0.81 g, 7.30 mmol) se agregó a una solución (10 min) premezclada de ácido 3-tert-butil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.61 g, 3.60 mmol), DCC (1.51 g, 7.30 mmol) y HOBt (0.99 g, 7.30 mmol) en solución DCM:DMF (10 ml, 2:9,  
25 v/v). Después de la agitación durante 15 h a TA la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se lavó dos veces con agua, se evaporó hasta secarse y purificó con CombiFlash para proporcionar 0.36 g del compuesto

000123

del título.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz;  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  1.27 (s, 9H), 2.84 (t, 2H), 3.46 (m, 2H), 6.17 (m, 1H), 6.35 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 12.89 (m, 1H).

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

El 4-amino-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (0.200 g, 1.20 mmol) se agregó a una solución de agua (2 ml) y HCl concentrado (2 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente, se calentó a 80°C durante 15 min y luego se enfrió a -10°C. El nitrito de sodio (0.091 g, 1.32 mmol) se disolvió en 0.5 ml de agua y se agregó gota a gota a la mezcla de reacción enfriada. Después de 40 min, la mezcla se filtró y 3-tert-butil-N-(2-(furan-2-il)-etil)-1H-pirazol-5-carboxamida (0.345 g, 1.32 mmol) se disolvió en acetona (3 ml) se agregó al filtrado. Luego, una solución de tetrahidrato de cloruro de hierro (II) en agua (3 ml) se agregó en porciones y la mezcla se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. El agua (25 ml) se agregó a la mezcla de reacción y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y agua y se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y evaporaron hasta secarse. La purificación CombiFlash proporcionó 0.013 g del compuesto del título.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz;  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  1.34 (s, 9H), 3.03 (t, 2H), 3.77 (m, 2H), 6.28 (d, 1H), 6.62 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.65 (d, 1H).

25

#### Ejemplo 75.

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

000124

## a) 5-Metoxitiazol-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de 2-(2-metoxi-2-oxoetilamino)-2-oxoacetato de etilo (1.00 g, 5.29 mmol) y pentasulfuro de fósforo (1.29 g, 5.82 mmol) en cloroformo (20 ml) se agitó a 60°C durante 7 h. A la 5 mezcla de reacción enfriada se le agregó DCM (100 ml) y la mezcla se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. La evaporación residual se disolvió en MeCN seco (10 ml) y pentóxido de fósforo (0.75 g, 5.29 mmol) se agregó y la mezcla se calentó a reflujo durante 4.5 10 h. A la mezcla de reacción enfriada (35 ml) se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron para dar producto crudo, el cual se purificó dos veces por CombiFlash (1<sup>ra</sup> columna: sílice, eluyente: EtOAc 0-100% en heptano; 2<sup>da</sup> columna: 15 C-18, eluyente: MeCN 0-100% en agua) hasta producir 73 mg (7%) de 5-metoxitiazol-2-carboxilato de etilo. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.42 (t, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.43 (q, 2H), 7.30 (s, 1H).

## b) Ácido 5-metoxitiazol-2-carboxílico

20 A una solución de 5-metoxitiazol-2-carboxilato de etilo (73 mg, 0.39 mmol) en THF (1 ml) solución LiOH 1 M (0.78 ml, 0.78 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La reacción se apagó al agregar solución HCl 1 M hasta que el pH fue alrededor de 5. Los solventes se evaporaron y obtuvieron así 25 ácido 5-metoxitiazol-2-carboxílico crudo se usó sin purificación. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 3.88 (s, 3H), 7.12 (s, 1H).

## c) (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-

. 000125

il)propan-2-il)-5-metoxitiazol-2-carboxamida

El (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (86 mg, 0.33 mmol) se acopló con ácido 5-metoxitiazol-2-carboxílico (90 mg, 0.40 mmol) de acuerdo con la  
 5 síntesis de (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida en el Ejemplo 34(d). El producto crudo se purificó por CombiFlash (columna: sílice, eluyente: MeOH 0-10% en DCM) hasta producir 12 mg (9%) de  
 10 (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-metoxitiazol-2-carboxamida.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (d, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.26 (dd, 1H), 4.40-4.46 (m, 1H), 4.49-4.59 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.10 (amplio d, 1H) traslapado con 8.13 (d, 1H).

15 **Ejemplo 76.**

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

a) N-(2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-5-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida se preparó de 4-(1-(2-  
 20 aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.361 g, 1.463 mmol), ácido 5-piridin-3-il-4H-pirazol-3-carboxílico (0.305 g, 1.610 mmol), DIPEA (0.382 ml, 2.195 mmol), HOBt (0.297 g, 2.195 mmol) y EDCI (0.421 g, 2.195 mmol) como se describió previamente para el Ejemplo 75 (b) proporcionando 0.022 g del compuesto del  
 25 título.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz;  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  3.71(m, 2H), 4.38 (t, 2H), 6.97 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.40-8.71 (m, 2H), 8.98 (m, 1H), 13.82 (m, 1H).

- 000126

**Ejemplo 77.**

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

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

El 5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-3-carboxilato de etilo (0.436 g, 2.189 mmol) se disolvió en metanol (20 ml). Una solución de carbonato de cesio (1.426 g, 4.38 mmol) en 20 ml de agua se agregó y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18  
10 h. Los solventes se evaporaron y el residuo se tomó en una mezcla de acetato de etilo y agua, el pH se ajustó a 2.5 con solución de ácido cítrico al 10% y las capas se separaron. La capa de agua se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y evaporaron  
15 proporcionando 0.246 g de ácido 5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-3-carboxílico. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.49 (s, 6H), 5.75 (m, 1H), 6.60 (s, 1 H).

b) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-3-carboxamida  
20

El ácido 5-(2-hidroxiopropan-2-il)isoxazol-3-carboxílico (0.088 g, 0.515 mmol) y DIPEA (0.090 ml, 0.515 mmol) se disolvieron en 5 ml de diclorometano seco. El HOBt anhidro (0.070 g, 0.515 mmol), y EDCI (0.099 g, 0.515 mmol) se agregaron.  
25 Después de la agitación a TA durante 30 min el (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.112 g, 0.430 mmol) disuelto en 1 ml de dimetilformamida seca se agregó a la mezcla de reacción. Después de agitar durante la noche a TA una

000127

mezcla de ácido 5-(2-hidroxipropan-2-il)isoxazol-3-carboxílico (0.088 g, 0.515 mmol), DIPEA (0.090 ml, 0.515 mmol), HOBt anhidro (0.070 g, 0.515 mmol) y EDCI (0.099 g, 0.515 mmol) disuelto en 5 ml de diclorometano seco se agregó a la mezcla de reacción.

5 Después de 3 h los solventes se evaporaron y el residuo se purificó por CombiFlash usando MeOH en diclorometano como un eluyente. Las fracciones de producto se combinaron y evaporaron para dar 58 mg del producto.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (d, 3H), 1.65 (s, 6H), 4.26 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 6.60  
10 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.07 (d, 1H).

#### Ejemplo 78.

(S)-5-acetil-N-(1-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-  
15 1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

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

El 2,6-difluoro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo se preparó de 4-bromo-2,6-difluorobenzonitrilo  
20 (2.5 g, 11.47 mmol) y 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (3.51 g, 12.61 mmol) como se describió en el Ejemplo 34 (a) produciendo 3.61 g de compuesto del título.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz;  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  1.52-1.67 (m, 3H), 1.81-1.87 (m, 1H), 1.95-1.99 (m, 1H), 2.33-2.41 (m, 1H),  
25 3.59-3.65 (m, 1H), 3.94-3.98 (m, 1H), 5.36-5.39 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.66 (d, 1H).

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

. 000128

El 2,6-difluoro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo se preparó de 2,6-difluoro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (3.32 g, 11.48 mmol) como se describió en el Ejemplo 34 (b) proporcionando 2.38 g del producto. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 7.04 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 13.37 (s, 1H).

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

El (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobenzonitrilo se preparó de 2,6-difluoro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (1.39 g, 6.78 mmol) y 1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (S)-tert-butilo (1.423 g, 8.12 mmol), trifenilfosfina (2.129 g, 8.12 mmol) y DIAD (1.578 ml, 8.12 mmol) como se describió en el Ejemplo 34 (c) proporcionando 0.70 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 0.95 (d, 3H), 3.22 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.88 (d, 1H).

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

La (S)-5-acetil-N-(1-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida se preparó de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobenzonitrilo (0.7 g, 2.67 mmol), ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.494 g, 3.20 mmol), HOBt (0.433 g, 3.20 mmol), DIPEA (0.558 ml, 3.20 mmol) y EDCI (0.614 g, 3.20 mmol) como se describió previamente para el Ejemplo 34 (d) produciendo

0.29 g del compuesto del título.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz; d6-DMSO):  $\delta$  1.17 (m, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 8.44 (m, 1H), 14.15 (m, 1H).

5 **Ejemplo 79.**

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

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

10 El 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobenzonitrilo se preparó de 2,6-difluoro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (1.50 g, 7.31 mmol) y N-(2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo (0.96 ml, 6.09 mmol), trifenilfosfina (1.918 g, 7.31 mmol) y DIAD (1.200 ml, 6.09 mmol) como se describió en el  
15 Ejemplo 34 (c) proporcionando 0.30 g del compuesto del título.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz; d6-DMSO):  $\delta$  1.60 (m, 2H), 2.94 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.88 (d, 1H).

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

La N-(2-(3-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-5-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida se preparó de 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobenzonitrilo (0.3 g, 0.773 mmol), ácido 5-piridin-3-il-4H-pirazol-3-carboxílico  
25 (0.161 g, 0.851 mmol), DIPEA (0.202 ml, 1.160 mmol), HOBt (0.157 g, 1.160 mmol) y EDCI (0.222 g, 1.160 mmol) como se describió previamente en el Ejemplo 34 (d) proporcionando 0.06 g del compuesto del título.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz; d6-DMSO):  $\delta$  3.70 (t, 2H),

000130

4.39 (t, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.88 (d, 1H).

### Ejemplo 80.

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

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

El 5-(4-Nitro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol se preparó de 5-bromo-2-nitrobenzotrifluoruro (5 g, 18.52 mmol) y 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (5.67 g, 20.37 mmol) como se describió previamente en el Ejemplo 34 (a). La reacción proporcionó 3.90 g del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.49-1.68 (m, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.99 (d, 1H), 5.31 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.32 (d, 1H).

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

El 5-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol se preparó de 5-(4-Nitro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (2.693 g, 7.89 mmol) como se describió en el Ejemplo 34 (b) proporcionando 1.69 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 7.08 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 13.45 (m, 1H).

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

000131

il)etanamina

La 2-(3-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)etanamina se preparó de 5-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol (1.69 g, 6.57 mmol) y 2-hidroxietilcarbamato de tert-butilo (1.059 g, 6.57 mmol) como se describió en el Ejemplo 34 (c) para proporcionar 1.24 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 3.33 (m, 2H), 4.53 (t, 2H), 7.13 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.38 (m, 1H), 13.45 (m, 1H).

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

La 5-(1H-imidazol-4-il)-1-metil-N-(2-(3-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-3-carboxamida se preparó de 2-(3-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)etanamina (0.062 g, 0.208 mmol) y ácido 5-(1H-imidazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (0.05 g, 0.260 mmol) HOBt (0.035 g, 0.260 mmol), DIPEA (0.091ml, 0.520 mmol) y EDCI (0.050 g, 0.260 mmol) como se describió en el Ejemplo 34 (d) para proporcionar 0.128 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 3.71 (m, 3H), 4.40 (t, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.31-8.33 (m, 2H), 8.40 (t, 1H), 9.03 (m, 1H).

#### Ejemplo 81.

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

000132

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

El 2-Nitro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo se preparó de 4-cloro-2-nitrobenzonitrilo (3.00 g, 16.43 mmol) y 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (5.48 g, 19.72 mmol) como se describió previamente en el Ejemplo 34 (a) proporcionando 1.26 g del compuesto del título.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz; d6-DMSO):  $\delta$  1.56-1.62 (m, 3H), 1.81-1.85 (m, 1H), 1.95-1.99 (m, 1H), 2.33-2.47 (m, 1H), 3.68-3.75 (m, 1H), 4.01-4.04 (m, 1H), 5.31-5.34 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.60 (d, 1H).

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

El 2-Nitro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo se preparó de 2-Nitro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (1.26 g, 4.22 mmol) como se describió previamente en el Ejemplo 34 (b) proporcionando 0.828 g del compuesto del título.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz; d6-DMSO):  $\delta$  7.09 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 13.39 (s, 1H).

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

El 4-(1-(2-Aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzonitrilo se preparó de 2-nitro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (0.828 g, 3.87 mmol) y 2-hidroxietilcarbamato de tert-butilo (0.748 g, 4.64 mmol) como se describió previamente en el Ejemplo 34 (c) proporcionando 0.633 g del compuesto del título.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz; d6-DMSO):  $\delta$  3.21-3.29 (m, 2H), 4.02-4.04 (m, 2H), 7.02 (d, 1H),

7.88 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.50 (d, 1H).

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

5 La 5-Acetil-N-(2-(3-(4-ciano-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-3-carboxamida se preparó de 4-(1-(2-aminoetil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzonitrilo (0.50 g, 1.94 mmol), ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.30 g, 1.94 mmol), HOBt (0.31 g, 2.33 mmol), DIPEA (0.41 ml, 2.33 mmol) y  
10 EDCI (0.44 g, 2.33 mmol) como se describió previamente en el Ejemplo 34 (d) produciendo 0.56 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 2.48 (s, 3H), 3.69-3.73 (m, 2H), 4.39 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 14.16 (s, 1H).

15

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

La 5-Acetil-N-(2-(3-(4-ciano-3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)etil)-1H-pirazol-3-carboxamida (0.17 g, 0.43 mmol) se disolvió  
20 en etanol (15 ml). El acetato de sodio (0.071 g, 0.86 mmol) y clorohidrato de hidroxilamina (0.060 g, 0.86 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1.5 h. Después de la adición de piridina (5 ml) se continuó la agitación durante 65 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse, co-evaporó dos  
25 veces con tolueno y disolvió el residuo en acetato de etilo. Luego se lavó dos veces con agua, secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y purificó con CombiFlash usando diclorometano y metanol como eluyentes proporcionando 0.034 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz;  
. 000134

d6-DMSO):  $\delta$  2.11-2.15 (m, 3H), 3.68-3.71 (m, 2H), 4.39 (t, 2H), 7.05-7.06 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.32-8.35 (m, 1H), 8.68 (d, 1H).

5 **Ejemplo 82.**

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

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

10 El 4-(1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo se preparó de 4-yodo-2-(trifluorometil)benzonitrilo (5.97 g, 22.6 mmol) como se describió previamente en el Ejemplo 34 (a) proporcionando 5.34 g del compuesto del título después de la purificación de columna.

15

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

El 4-(1H-pirazol-5-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo se preparó de 4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como se describió previamente en el  
20 Ejemplo 34 (b) proporcionando 3.94 g del compuesto del título.  
 $^1\text{H}$ -RMN (400MHz; d6-DMSO):  $\delta$  7.07 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 13.33 (s, 1H).

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

25 La (R)-2-(1-hidroxipropan-2-il)isoindolin-1,3-diona (1.3 g, 50.0 mmol) se calentó a reflujo con tribromuro de fosforo (9.2 ml, 34 mmol) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se agregó hielo a la mezcla de reacción. Después de la

. 000135

agitación la mezcla se filtró y el precipitado se lavó con agua fría y secó en vacío para proporcionar 12.37 g del compuesto del título.

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

El 4-(1H-pirazol-5-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1.0 g, 4.22 mmol) y (R)-2-(1-bromopropan-2-il)isoindolin-1,3-diona (1.35 g, 5.06 mmol) se pesaron en un vial de microreacción y DMF (10 ml) se  
10 agregó. Luego, carbonato de potasio (1.165 g, 8.43 mmol), yoduro de cobre (I) (0.040 g, 0.21 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (0.004 ml, 0.042 mmol) se agregaron y el vial de reacción se tapó bajo nitrógeno y se calentó en el horno de microondas (Biotage) a 160°C durante 30 minutos. La mezcla luego se vació en agua y extrajo con  
15 DCM y MeOH/DCM al 2%. Las capas orgánicas se combinaron, secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraron y evaporaron hasta secarse. Las purificaciones CombiFlash usando columnas de fase normal e inversas proporcionan 0.199 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.54 (m, 3H), 4.55-4.65 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.77 (m, 4H), 7.82 (m,  
20 1H), 7.86-7.89 (m, 2H), 8.01 (d, 1H).

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

El (R)-4-(1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil)-1H-pirazol-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.199 g, 0.469mmol) se  
25 mezcló con etanol (15 ml). Hidrato de hidracina (0.227 ml, 4.69 mmol) se agregó y la mezcla se puso a reflujo durante 3 h. Después del enfriamiento a TA el precipitado se filtró y lavó con

000136

etanol. El filtrado se purificó con CombiFlash usando DCM y metanol como eluyentes. El secado en el vacío proporcionó 0.080 g del producto de título.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz;  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  0.96 (d, 3H), 3.21-3.29 (m, 2H), 4.01-4.03 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.26-8.28 (m, 1H), 8.31 (s, 1H).

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

La (R)-N-(1-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó de (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.080 g, 0.272 mg) y ácido 3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (0.053 g, 0.299 mmol) como se describió en el Ejemplo 34 (d) proporcionando 0.092 g del compuesto del título.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz;  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  1.17 (d, 3H), 4.30-4.39 (m, 2H), 4.42-4.51 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.27 (m, 2H), 8.34-8.36 (m, 1H), 13.69 (m, 1H).

20

### Ejemplo 83.

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

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

El 2-cloro-3-metil-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo se preparó de 2-cloro-4-yodo-3-metilbenzonitrilo (3.52 g, 12.68 mmol) y 1-(tetrahydro-2H-piran-

. 000137

2-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol  
(3.88 g, 13.95 mmol) como se describió en el Ejemplo 34 (a)  
proporcionando 2.62 g del compuesto del título.

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

El 2-cloro-3-metil-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo se  
preparó de 2-cloro-3-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-  
pirazol-5-il)benzonitrilo (2.62 g, 8.68 mmol) como se describió  
en el Ejemplo 34 (b) proporcionando 1.66 g del compuesto del  
10 título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 6.66 (t, 1H), 7.69 (d, 1H),  
7.84 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 13.25 (m, 1H).

c) metansulfonato de (S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)propilo

El 1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (S)-tert-Butilo (10.25 g,  
15 58.5 mmol) se disolvió DCM (20 ml). Trietilamina (12.23 ml, 87.7  
mmol) se agregó y la solución se enfrió hasta 0°C bajo nitrógeno.  
El cloruro de metanosulfonilo (5.0 ml, 64.3 mmol) se diluyó con DCM  
(5 ml) y agregó gota a gota a la mezcla de reacción manteniendo la  
temperatura bajo 10°C. Después de la adición, la mezcla de reacción  
20 se permitió calentar hasta TA y se continuó la agitación durante 36  
h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (150 ml) y lavó  
varias veces con solución de NaHCO<sub>3</sub> y agua, la capa orgánica se  
secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtró y evaporó proporcionando 8.78 g del  
compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.06 (d, 3H),  
25 1.38 (s, 9H), 3.16 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 6.93 (m,  
1H).

d) 1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-

000138

il)propan-2-ilcarbamato de (S)-tert-butilo

El 2-Cloro-3-metil-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (1.96 g, 8.96 mmol) se disolvió en tolueno (20 ml). A esta solución una solución acuosa de NaOH (1M, 20 ml) y bromuro de tetrabutilamonio (0.58 g, 1.79 mmol) se agregó, respectivamente. El metansulfonato de (S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)propilo (4.54 g, 17.92 mmol) se disolvió en tolueno (20 ml) y agregó a la mezcla de reacción. Después de 96 h de agitación vigorosa a TA la mezcla de reacción se diluyó con tolueno y lavó varias veces con agua, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtró y evaporó. Después de la purificación CombiFlash usando heptano/EtOAc como eluyentes, 1.85 g del producto se recolectó. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.02 (d, 3H), 1.31 (s, 9H), 2.57(s, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 6.87 (d, 1 H), 7.66 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.84 (d, 1 H).

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

El carbamato de (S)-tert-butilo 1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilo (1.85 g, 4.96 mmol) se disolvió en una mezcla de DCM:TFA:agua (8:1.5:0.5, v:v:v, 20 ml) y agitó a TA durante 22 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con DCM hasta 50 ml y lavó con NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y agua, y la capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtró y evaporó hasta secarse proporcionando 1.19 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 0.96 (d, 3H), 2.57(s, 3H), 3.23 (m, 1H), 4.02 (d, 2H), 6.64 (d, 1H), 7.67 (d, 1 H), 7.83 (d, 1H), 7.87 (d, 1H).

f) (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-

000139

pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida

La (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-

5 metilbenzonitrilo (0.2 g, 0.728 mmol), ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.112 g, 0.728 mmol), HOBt (0.128 g, 0.946 mmol), DIPEA (0.165 ml, 0.946 mmol) y EDCI (0.181 g, 0.946 mmol) como se describió en el Ejemplo 34 (d) proporcionando 0.117 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.27 (d, 3H),  
10 2.54(s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.31 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.54 (s, 2H), 11.14 (m, 1H).

#### Ejemplo 84.

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

La (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (0.04 g, 0.097 mmol) como se preparó en el Ejemplo previo se agregó en etanol (5 ml). El borohidruro de sodio sólido (0.018 g, 0.487 mmol) se  
20 agregó a la mezcla y se puso a reflujo durante 15 min bajo nitrógeno. A la solución enfriada una porción de 10 ml de cloruro de amonio saturado se agregó y la mezcla se extrajo varias veces con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con agua, secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraron y evaporaron hasta secarse  
25 proporcionando 0.040 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.25 (m, 3H), 1.51(m, 3H), 2.49 (d, 3H), 3.72 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.41 (m, 1 H), 4.61 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.53 (d, 1 H).

000140

**Ejemplo 85.**

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

5           La       (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida se preparó de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (0.2 g, 0.728 mmol), ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico (0.120 g, 0.946 mmol), HOBt (0.128 g, 0.946 mmol), DIPEA (0.165 ml, 0.946 mmol) y  
10       EDCI (0.181 g, 0.946 mmol) usando DCM como solvente como se describió en el Ejemplo 34 (d) proporcionando 0.114 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.26 (m, 3H), 2.48 (d, 3H), 2.56 (m, 3H), 4.29 (m, 1H), 4.43 (m, 1 H), 4.59 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.44 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.50 (d, 1 H), 7.56 (d, 1H), 7.62  
15       (d, 1H).

**Ejemplo 86.**

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

20           La       (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida se preparó de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (0.2 g, 0.728 mmol), ácido 1,3-tiazol-4-carboxílico (0.113 g, 0.874 mmol), HOBt (0.118 g, 0.874 mmol), DIPEA (0.152 ml, 0.874 mmol) y  
25       EDCI (0.167 g, 0.874 mmol) usando DCM como solvente como se describió en el Ejemplo 34 (d) proporcionando 0.88 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.16 (d, 3H), 2.51 (s, 3H), 4.37 (m, 2H), 6.61 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.83-7.85

000141

(m, 2H), 8.27 (d, 1 H), 8.56 (d, 1H), 9.20 (d, 1H).

### Ejemplo 87.

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

La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida se preparó de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (0.15 g, 0.546 mmol), ácido 5-trifluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico (0.108 g, 0.601 mmol), HOBt (0.111 g, 0.819 mmol), DIPEA (0.143 ml, 0.819 mmol) y EDCI (0.157 g, 0.819 mmol) usando DCM como solvente como se describió en el Ejemplo 34 (d) proporcionando 0.098 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.18 (d, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.30 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.60 (d, 1 H), 7.79 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.51 (m, 1H), 14.39 (m, 1H).

### Ejemplo 88.

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

La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (0.059 g, 0.331 mmol), ácido 3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (0.091 g, 0.331 mmol), HOBt (0.068 g, 0.497 mmol), DIPEA (0.087 ml, 0.497 mmol) y EDCI (0.096 g, 0.497 mmol) usando DCM como solvente como se describió en el Ejemplo 34(d) proporcionando 0.065 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.16 (d, 3H), 2.53 (s, 3H), 4.28-4.38 (m, 2H), 4.43-

000142

4.51 (m, 1H), 6.60 (d, 2H), 6.81-6.91 (m, 2H), 7.66 (d, 1 H),  
7.77 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 13.69 (m,  
1H).

5 **Ejemplo 89.**

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

a) metansulfonato de (R)-2-(tert-butoxicarbonilamino)propilo

El metansulfonato de (R)-2-(tert-butoxicarbonilamino)propilo  
10 se preparó de 1-hidroxipropan-2-ilcarbamato de (R)-tert-butilo  
(9.45 g, 53.9 mmol) como se describe para metansulfonato de (S)-  
2-(tert-butoxicarbonilamino)propilo en el Ejemplo 83 (c)  
proporcionando 11.48 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz;  
d6-DMSO): δ 1.06 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 3.16 (s, 3H), 3.74 (m,  
15 1H), 4.04 (d, 2H), 6.94 (m, 1H).

b) 1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilcarbamato de (R)-tert-Butilo

El 2-cloro-3-metil-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (0.5 g,  
20 2.297 mmol) se disolvió en acetonitrilo seco (5 ml) bajo  
nitrógeno y enfrió hasta 0°C. El etóxido de sodio (0.313 g, 4.59  
mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 25 min y  
se permitió calentar hasta TA. El metansulfonato de (R)-2-(tert-  
butoxicarbonilamino)propilo (0.582 g, 2.297 mmol) se disolvió en  
25 5 ml de acetonitrilo seco y se agregó gota a gota a la mezcla de  
reacción. La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 15 h y  
luego los solventes se evaporaron. El residuo se tomó en EtOAc,  
lavó varias veces con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y agua, secó con

. 000143

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporó hasta secarse. La purificación CombiFlash proporcionó 0.437 g del compuesto del título usando sistema heptano/EtOAc como un eluyente. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.02 (d, 3H), 1.31 (s, 9H), 2.57 (s, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 6.87 (d, 1 H), 7.66 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.83 (d, 1 H).

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

El (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo se preparó de 1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilcarbamato de (R)-tert-butilo (0.437 g, 1.166 mmol) como se describe para (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo en el Ejemplo 83 (e) proporcionando 0.306 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 0.96 (d, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.18-3.26 (m, 1H), 4.01 (d, 2H), 6.64 (d, 1H), 7.67 (d, 1 H), 7.83 (d, 1H), 7.86 (d, 1H).

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

La (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida se preparó de (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (0.3 g, 1.092 mmol), ácido 5-piridin-3-il-4H-pirazol-3-carboxílico (0.227 g, 1.201 mmol), DIPEA (0.285 ml, 1.638 mmol), HOBt (0.221 g, 1.638 mmol) y EDCI (0.314 g, 1.638 mmol) como se describió en el Ejemplo 34 (d) proporcionando 0.214

000144

g del compuesto del título.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz;  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  1.15-1.21 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.28-4.41 (m, 2H), 4.45-4.54 (m, 2H), 6.61 (d, 1H), 7.22 (d, 1 H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.76-1.86 (m, 2 H), 8.09-8.18 (m, 1H), 8.25-8.47 (m, 1H), 8.53-5 8.57 (m, 1H), 8.99 (d, 1H).

#### Ejemplo 90.

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

10 La (R)-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida se preparó de (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (0.077 g, 0.280 mmol), ácido 3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (0.055 g, 0.308 mmol), DIPEA (0.073 ml, 15 0.420 mmol), HOBT (0.057 g, 0.420 mmol) y EDCI (0.081 g, 0.420 mmol) como se describió en el Ejemplo 34 (d) proporcionando 0.090 g del compuesto del título.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz;  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  1.15-1.17 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 4.32-4.35 (m, 2H), 4.44-4.51 (m, 1H), 6.61 (d, 2H), 7.65-7.67 (m, 1 H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 20 7.84(d, 1 H), 8.30 (m, 2H), 8.35 (m, 2H), 13.69 (m, 1H).

#### Ejemplo 91.

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

El (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (200 mg, 0.77 mmol) se acopló con ácido 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico (131 mg, 0.92 mmol) de acuerdo con

000145

la síntesis de (S)-3-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-fenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida en el Ejemplo 34(d). Producto crudo se suspendió en MeCN y la precipitación se filtró hasta producir 34 mg (11%) de (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida. El filtrado se purificó por CombiFlash (columna: C-18, eluyente: MeCN al 0-100%) hasta producir 118 mg adicionales (40%) del producto del título. El rendimiento total combinado fue 152 mg (51%). <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.18 (d, 3H), 1.26 (t, 3H), 2.81 (q, 2H), 4.31-4.37 (m, 2H), 4.40-4.52 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 9.39 (amplio d, 1H).

#### Ejemplo 92.

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

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

A la suspensión enfriada y vigorosamente agitada de 4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo (5.00 g, 26.8 mmol) en 25 ml de bromuro de hidrógeno concentrado una solución de nitrito de sodio (1.85 g, 26.8 mmol) en 10 ml de agua se agregó gota a gota mientras se mantiene la temperatura debajo de 5°C durante la adición. Esta mezcla luego se vació en una solución de bromuro de cobre (I) (3.85 g, 26.8 mmol) en 30 ml de bromuro de hidrógeno concentrado y agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción luego se vació en una mezcla agua con hielo (300 ml) y extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio saturado

000146

y agua, secaron y evaporaron hasta secarse. La purificación Combiflash usando heptano/acetato de etilo como sistema eluyente proporcionó 5.1 g del producto de título.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz; d6-DMSO):  $\delta$  8.13 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.27 (s, 1H)

5

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

A la solución agitada de ácido 5-formilfuran-3-borónico (0.31 g, 2.2 mmol), paladio (10%) en carbono (0.090 g) y carbonato de sodio (0.85 g, 8.0 mmol) en etanol (10 ml) se agregó una solución de  
 10 4-bromo-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0.50 g, 0.19 mmol) en etanol (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se puso a reflujo durante dos horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente y diluyó con etanol. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, lavó con etanol y el filtrado se evaporó hasta secarse.  
 15 La purificación Combiflash usando heptano/acetato de etilo como sistema eluyente proporcionó 0.20 g del compuesto del título.  
 $^1\text{H}$ -RMN (400MHz; d6-DMSO):  $\delta$  7.73 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 9.71 (s, 1H).

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

A la solución de 3-tert-butil-1H-pirazol-5-carbohidrazida (0.076 g, 0.41 mmol) en 10 ml de 4-(5-formilfuran-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo de etanol (0.10 g, 0.37 mmol) se  
 25 agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó con Combiflash usando diclorometano/metanol como sistema eluyente proporcionando

000147

fracciones que contienen el compuesto del título. Después del tratamiento de estas fracciones con diclorometano el producto precipitado produce 0.048 g de compuesto del título.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz;  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  1.31 (s, 9H), 6.55 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.24 (m, 2H), 8.28 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 11.82 (m, 1H), 13.07 (m, 1H).

### Ejemplo 93.

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

Una solución agitada de 2-picolinil hidrazida (0.29 g, 2.11 mmol) y 5-(3,4-diclorofenil)furfural (0.45 g, 1.87 mmol) en etanol (24 ml) se puso a reflujo durante 2.5 h bajo atmósfera de nitrógeno. Luego la solución se enfrió y se continuó la agitación a 0°C. Un sólido precipitado se filtró y lavó con etanol frío en hielo para proporcionar la mezcla de {1-[5-(3,4-diclorofenil)furan-2-il]met-(Z)-iliden}hidrazida del ácido y {1-[5-(3,4-diclorofenil)-furan-2-il]met-(E)-iliden}hidrazida del ácido piridin-2-carboxílico (Z:E 33:67). Los isómeros se purificaron y separaron por cromatografía instantánea en gel de sílice usando primero heptano/EtOAc (33:67 - 0:100) como un eluyente de gradiente para proporcionar el isómero Z y luego  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (99.5:0.5) como un eluyente para proporcionar el isómero E.

{1-[5-(3,4-Diclorofenil)furan-2-il]met-(Z)-iliden}-hidrazida del ácido piridin-2-carboxílico:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 7.24

000148

(1H, d), 7.49 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.75-7.80 (1H, m), 7.96 (1H, d), 8.12-8.24 (3H, m), 8.27 (1H, d), 8.87 (1H, m), 12.71 (1H, s)

{1-[5-(3,4-Diclorofenil)furan-2-il]met-(E)-iliden}-hidrazida del ácido piridin-2-carboxílico:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.08 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.67-7.70 (1H, m), 7.74 (1H, distorsionado d), 7.79 (1H, distorsionado dd), 8.04 (1H, d), 8.07 (1H, td), 8.14 (1H, distorsionado d), 8.59 (1H, s), 8.73 (1H, d), 12.29 (1H, s)

#### 10 Ejemplo 94.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-(2-metiltiazol-4-il)-1H-pirazol-3-carboxamida **ORM-16157**

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

El 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0.595 mmol) se puso a reflujo con bromo (143 mg, 0.892 mmol) en cloroformo. El solvente se evaporó y de esta manera el 3-(2,2-dibromoacetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo obtenido (191 mg, 0.586 mmol) se trató con tioacetamida (44 mg, 0.586 mmol) en metanol a reflujo. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM y lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtró y evaporó para dar 133 mg (102 %) del compuesto del título.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz;  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  2.71 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H) 14.0 (amplio s, 1H).

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

Una solución de 3-(2-metiltiazol-4-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (0.586 mmol) en 5 ml de THF y 1 ml de MeOH se trató con 2 ml de solución NaOH 1 M a TA durante tres noches.

000149

El solvente se evaporó y el residuo se tomó en agua y lavó con diclorometano. Se agregó HCl 1 M a la fase de agua hasta que el pH fue 5. La fase de agua se lavó dos veces con DCM y neutralizó por solución de bicarbonato de sodio 1 M. La fase de agua se evaporó de tolueno y la evaporación residual suspendida a EtOH. De esta manera el sólido obtenido se filtró para dar 151 mg (123%) del compuesto del título.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz;  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  2.69 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 12.89 (bs, 1H).

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

El ácido 3-(2-Metiltiazol-4-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (0.586 mmol) se acopló con (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo como se describe en el Ejemplo 34(d). El producto crudo se purificó por CombiFlash (columna de sílice, eluyente: EtOAc al 50-100% en heptano) para obtener 24 mg (18%) del compuesto del título.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.24 (d, 3H), 2.77 (s, 3H), 4.28 (dd, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.55-4.67 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 11.75 (bs, 1H).

#### Ejemplo 95.

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

25           El                   (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (219 mg, 0.84 mmol) se acopló con ácido 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico como se describe en el Ejemplo 34(d). El producto crudo se suspendió en MeCN y MeOH. La

000150

suspensión se filtró para dar 16 mg (5%) del compuesto del título como un sólido incoloro. El filtrado se purificó por CombiFlash (columna: sílice C-18, eluyente: MeCN al 0-100% en agua). Las fracciones que contienen el compuesto del título se combinaron y suspendieron en MeCN. La suspensión se filtró para dar 9 mg (3%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 1.19 (d, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.34 (d, 2H), 4.39-4.53 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 9.42 (d, 1H).

10

**Ejemplo 96.**

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

El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el Ejemplo 34(d), partiendo de ácido 2-morfolino-1,3-tiazol-4-carboxílico (0.229 g, 1.070 mmol) y (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.25 g, 0.892 mmol). El producto se purificó por cromatografía instantánea y trituró usando dietil éter. Rendimiento 4.91%. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; DMSO-d6): δ 1.23 (d, 3H), 3.38-3.42 (m, 4H), 3.67-3.71 (m, 4H), 4.28-4.45 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H).

20

**Ejemplo 97.**

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

25

Amida del ácido 1H-Pirazol-4-carbotioico (1.0 g, 7.86 mmol) y ácido 3-bromo-2-oxopropanoico (1.44 g, 8.65 mmol) se

000151

disolvieron en THF seco bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4.5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y evaporó hasta la sequedad. El (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (1.367 g, 5.24 mmol) y DCM se agregaron al matraz de reacción y el compuesto del título se preparó usando el método descrito en el Ejemplo 34(d). El producto se purificó por cromatografía instantánea y trituró usando acetonitrilo. Rendimiento 37.7%. 1H-RMN (400 MHz; DMSO):  $\delta$  1.11 (d, 3H), 4.25-4.48 (m, 3H), 6.89 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.93 (bs, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.33 (bs, 1H), 13.31 (bs, 1H).

#### Ejemplo 98.

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

El ácido 2-Metil-1H-imidazol-4-carboxílico (1.364 g, 10.82 mmol) se suspendió en N,N-Dimetil formamida (25 ml). El hexafluorofosfato O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0.342 g, 0.901 mmol), clorohidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2.073 g, 10.82 mmol), N,N-diisopropiletilamina (3.14 ml, 18.03 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (2.5 g, 9.01 mmol) se agregaron rápidamente en la mezcla, respectivamente. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Al día siguiente se agregó lentamente agua y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron tres veces con agua y la capa DCM se evaporó. El producto se cristalizó de la mezcla de acetonitrilo/agua y finalmente se secó

000152

con vacío a 40°C. Rendimiento 71.6%. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.08 (d, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.27 (dd, 1H), 4.32-4.48 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.95-8.02 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 12.10 (bs, 1H).

5

**Ejemplo 99.**

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

El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el Ejemplo 34 (d), partiendo de ácido 5-(1-hidroxietil)isoxazol-3-carboxílico (2.170 g, 13.81 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (3 g, 11.51 mmol). El producto se purificó por cromatografía instantánea con rendimiento de 46.1%. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.23 (d, 3H), 1.62 (d, 3H), 2.30 (s, 1H), 4.26 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.53-4.64 (m, 1H), 5.06 (q, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.05 (d, 1H).

20 **Ejemplo 100.**

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

El (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (200 mg, 0.77 mmol) se acopló con ácido 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico (131 mg, 0.92 mmol) de acuerdo a la síntesis descrita en el Ejemplo 34(d). El producto crudo se suspendió en MeCN y los sólidos se filtraron para rendimiento 34 mg (11%) del producto. El filtrado se purificó por CombiFlash

000153

(columna: C-18, eluyente: MeCN al 0-100%) para rendimiento 118 mg (40%) del producto del título.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz;  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  1.18 (d, 3H), 1.26 (t, 3H), 2.81 (q, 2H), 4.34 (d, 2H), 4.40-4.52 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 9.39 (d, 1H).

### Ejemplo 101.

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

El borohidruro de sodio (0.056 g, 1.477 mmol) se agregó en un matraz y la atmósfera se reemplazó con nitrógeno. El etanol seco se agregó y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se agregó (S)-2-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)tiazol-4-carboxamida (0.316 g, 0.738 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta TA mientras se agita durante la noche. El producto crudo se enfrió hasta 0°C, unas pocas gotas de agua se agregaron, el pH se ajustó debajo de 7 y la mezcla se evaporó. 5% de DCM/MeOH se agregó y el producto crudo se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  1M, agua y se secó. Rendimiento 68.1%.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.13 (d, 3H), 1.40 (dd, 3H), 2.52 (s, 3H), 4.37 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 6.24 (t, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.37 (dd, 1H).

### Ejemplo 102.

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

a) ácido 2-(cianometil)tiazol-4-carboxílico

000154

La (ciano)tioacetamida (2 g, 19.97 mmol) se agitó en THF en exceso (40 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió hasta 0°C y la solución de ácido 3-bromopirúvico (3.33 g, 19.97 mmol) disuelto en 5 mL de THF se agregó gota a gota. La mezcla se puso a reflujo durante 3 h. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (sílice, eluyente: mezcla de DCM al 0-40%-MeOH/DCM al 10%) para rendimiento 1.615 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 4.20 (s, 2H), 8.33 (s, 1H).

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

El compuesto del título se preparó de (R)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobenzonitrilo (380 mg, 1.45 mmol) y ácido 2-(cianometil)tiazol-4-carboxílico (244 mg, 1.45 mmol) usando el método descrito en el Ejemplo 34(d). Rendimiento 70 mg. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.47 (d, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.67 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.44 (m, 1H).

### Ejemplo 103.

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

El compuesto del título se preparó partiendo de ácido 2-metil-1H-imidazol-4-carboxílico y (S)-4-[1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il]-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (que puede prepararse de acuerdo al Ejemplo 34(c)). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice al usar CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - MeOH

000155

como un eluyente de gradiente (100:0 - 98:2) para dar el producto, que se trituró en dietil éter a TA para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.06 (3H, d), 2.31 (3H, s), 4.28 (1H, distorsionado dd), 4.35-4.45 (2H, m), 5 7.02 (1H, d), 7.42 (1H, s), 7.86 (1H, d), 7.93 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 8.07 (1H, d), 12.11 (1H, s).

#### Ejemplo 104.

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

El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el Ejemplo 34(d), partiendo de ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico (0.076 g, 0.466 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0.1 g, 0.359 15 mmol). El producto se purificó por recristalización de acetonitrilo. Rendimiento 46.0%.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32 (d, 3H), 4.33 (dd, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.57-4.67 (m, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.47 (dd, 1H), 8.66 (dd, 1H).

20

#### Ejemplo 105.

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

El compuesto del título se sintetizó de (S)-4-(1-(1-aminopropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2,6-difluorobenzonitrilo (380 25 mg, 1.45 mmol) y ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (229 mg, 1.48 mmol) como se describe en el Ejemplo 34(d). Rendimiento 249 mg.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz;  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.49 (d, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.62.

000156

(m, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.25 (bs, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.52 (bs, 1H), 14.18 (bs, 1H).

### Ejemplo 106.

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

Una solución de (S)-2-amino-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)thiazol-4-carboxamida del Ejemplo 57 (46 mg, 0.12 mmol) en 1 ml de DCM se agregó a una suspensión de  
10 N,N-dimetilglicina (25 mg, 0.24 mmol), DIPEA (0.041 ml; 0.24 mmol), HOBt anhidro (32 mg, 0.24 mmol) y EDCI (46 mg, 0.24 mmol) en 1 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó a TA durante tres noches. La N,N-dimetilglicina (25 mg), DIPEA (0.021 ml), HOBt anhidro (16 mg) y EDCI (23 mg) se agregaron a la mezcla de  
15 reacción, y se continuo agitando durante la noche. La N,N-dimetilglicina (25 mg), DIPEA (0.082 ml) y EDCI (46 mg) se agregaron dos veces los siguientes dos días. Tres días después de la última adición de los reactivos la reacción se apagó al agregar DCM y lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre  
20 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtró y evaporó. El producto crudo se purificó dos veces por CombiFlash (1<sup>a</sup> columna: sílice, eluyente: MeOH al 0-10% en DCM; 2<sup>a</sup> columna: sílice, eluyente: EtOAc al 20-100% en heptano) para obtener 3.2 mg (6%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.26 (d, 3H), 2.42 (s, 6H), 3.25 (s, 2H), 4.32  
25 (dd, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.53-4.63 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H).

000157

**Ejemplo 107.**

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

A una solución de ácido 1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico (66 mg, 0.58 mmol) en 5 ml de diclorometano se agregaron HOBt anhidro (88 mg, 0.65 mmol) y PS-carbodiimida (590 mg, 0.77 mmol). Después de 10 min (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (100 mg, 0.38 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La resina se filtró y lavó dos veces con DCM. El filtrado se lavó con ácido cítrico al 10%, solución de NaHCO<sub>3</sub> 1 M, salmuera y agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtró y evaporó para dar 111 mg (81%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.25 (d, 3H), 4.25 (dd, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.58-4.70 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.65 (s, 1H).

**Ejemplo 108.**

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

a) (5-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilcarbamoyl)-1H-imidazol-2-il)metilcarbamato de (R)-tert-butilo

El (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (108 mg, 0.42 mmol) se acopló con ácido 2-(tert-Butoxicarbonilaminometil)-1H-imidazol-5-carboxílico (100 mg, 0.42 mmol) de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 34(d). Después de la extracción un rendimiento cuantitativo del

000158

compuesto del título se obtuvo.

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

5 El (5-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilcarbamoyl)-1H-imidazol-2-il)metilcarbamato de (R)-tert-butilo (0.42 mmol) se agitó con HCl al 10% (g) en EtOH (30 ml) durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se tomó en agua (50 ml), lavó con DCM (3x30 ml) e hizo fuertemente alcalino al  
10 agregar solución NaOH 2 M. La fase de agua se extrajo con DCM (3x50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporaron para rendimiento 104 mg (65%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.08 (d, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.27 (dd, 1H), 4.32-4.48 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.94-8.03 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.10 (m, 1H).  
15

#### Ejemplo 109.

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

20 El (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (573 mg, 2.20 mmol) se acopló con ácido 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico (338 mg, 2.64 mmol) de acuerdo con el método descrito en el **Ejemplo 34(d)**. El producto crudo se purificó por CombiFlash (columna: sílice, eluyente:  
25 EtOAc 0-100% en heptano) hasta producir 125 mg (15%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.61 (d, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.28-4.39 (m, 2H), 4.41-4.53 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.09 (m, 1H), 9.02

000159

(d, 1H).

### Ejemplo 110.

(S)-2-amino-N-(1-(3-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenil)-1H-

5 pirazol-1-il)propan-2-il)oxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el Ejemplo 34(d), a partir de ácido 2-amino-1,3-oxazol-4-carboxílico (1.678 g, 13.10 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-metil-benzonitrilo (3 g, 10.92 mmol). El  
10 producto se purificó por cromatografía Instantánea con rendimiento de 13.14%. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.23 (d, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.29 (dd, 1H), 4.39 (dd, 1H), 4.49-4.59 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 6.43 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.68 (s, 1H).

15

### Ejemplo 111.

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

El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el Ejemplo 34(d), a partir de ácido 1H-imidazol-2-carboxílico (0.206 g, 1.841 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.4 g, 1.534 mmol). El producto crudo se lavó con HCl 0.1M, NaCO<sub>3</sub> 1M, agua y salmuera. Rendimiento 76%.  
20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; DMSO): δ 1.23 (d, 3H), 4.31 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 4.41-4.50 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.65 (d, 1H), 12.95 (s, 1H).

000160

**Ejemplo 112.**

4-(1-(3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilcarbamoil)tiazol-2-ilcarbamato de (R)-metilo

5 a) Ácido 2-(metoxycarbonilamino)tiazol-4-carboxílico

El 2-aminotiazol-4-carboxilato de metilo (1.0 g, 6.32 mmol) se disolvió en piridina seca y cloroformiato de metilo (0.733 ml, 9.48 mmol) se agregó lentamente en TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y se evaporó hasta secarse. El  
 10 residuo de evaporación se disolvió en mezcla de THF/metanol (9:1) seca, hidróxido de litio 1M (3.50 ml, 3.50 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h en TA. hidróxido de litio 1M (2.33 ml, 2.33 mmol) se agregó y la mezcla se agitó durante la noche y se evaporó hasta secarse. Se agregó DCM y el pH se ajustó  
 15 a 3. El producto se filtró y secó en vacío. Rendimiento 76%. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.75 (s, 3H), 7.95 (s, 1H), 12.05 (s, 1H), 12.76 (bs, 1H).

b) 4-(1-(3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilcarbamoil)tiazol-2-ilcarbamato de (R)-metilo  
 20

El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el Ejemplo 34(d), a partir de ácido 2-(metoxycarbonilamino)tiazol-4-carboxílico (0.36 g, 1.460 mmol) y (R)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo  
 25 (0.334 g, 1.217 mmol). El producto se trituroó usando éter de dietilo y DCM, respectivamente. Rendimiento 27.2%. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.13 (d, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.33 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.37-4.45 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.83 (d,

000161

1H), 7.87 (d, 1H), 7.93-7.94 (m, 2H), 8.04 (t, 1H), 11.85 (s, 1H).

### Ejemplo 113.

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

a) 2-(3-Hidroxibutan-2-ilamino)tiazol-4-carboxilato de metilo

10 El 2-aminotiazol-4-carboxilato de metilo (1.0, 6.32 mmol), 3-hidrox-2-butanona (1.045 ml, 12.01 mmol) y ácido acético (2.278 g, 37.9 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano. El sodio triacetoxi borohidruro (3.75 g, 17.70 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El sodio triacetoxi  
15 borohidruro (3.1 g) se agregó en dos porciones y la mezcla de reacción se agitó durante dos noches. El NaHCO<sub>3</sub> 1M se agregó lentamente y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. La fase DCM se secó y evaporó para proporcionar 68.1% del producto del título. m/z [230.3+1].

20

b) Ácido 2-(3-hidroxibutan-2-ilamino)tiazol-4-carboxílico

El 2-(3-hidroxibutan-2-ilamino)tiazol-4-carboxilato de metilo (1.092 g, 4.75 mmol) se disolvió en mezcla de THF/agua (9:1) e hidróxido de litio 1M (9.49 ml, 9.49 mmol) se agregó  
25 lentamente. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y se evaporó hasta secarse. Se agregó DCM y agua y el pH se ajustó a 2. La Fase acuosa ácida se lavó dos veces con DCM y se evaporó hasta secarse. El residuo de evaporación se disolvió en etanol,

000162

una precipitación se filtró y el filtrado se evaporó hasta secarse para dar un producto crudo.  $m/z$  [216.3+1].

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

El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el Ejemplo 34(d), a partir de ácido 2-(3-hidroxibutan-2-ilamino)tiazol-4-carboxílico (1.35 g, 6.24 mmol) y (R)-4-(1-(2-amino-propil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (1.356 g, 5.20 mmol). El producto se purificó por cromatografía Instantánea. Rendimiento 14.45%.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz; DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.98-1.19 (m, 9H), 3.57-3.72 (m, 2H), 4.23-4.47 (m, 3H), 4.67 (d, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.37-7.53 (m, 1H), 7.69-7.80 (m, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.90-8.00 (m, 2H), 8.06-8.09 (m, 1H).

#### Ejemplo 114.

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

El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el Ejemplo 34(d), a partir de ácido 3-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.284 g, 1.841 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.4 g, 1.534 mmol). Rendimiento 1.883%.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (dd, 6H), 1.27 (d, 3H), 1.32 (dd, 6H), 2.94 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.32 (dd, 1H), 4.47 (dd, 1H), 4.63 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H),

000163

7.78 (d, 1H), 7.80 (d, 1H).

#### **Ejemplo 115.**

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

El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el Ejemplo 34(d), a partir de ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (84 mg, 0.542 mmol) y 4-(1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (125 mg, 0.452 mmol).

10 El producto se trituroó usando éter de dietilo y acetonitrilo, respectivamente. Rendimiento 6.49%. 1H-RMN (400 MHz; MeOD):  $\delta$  2.51 (s, 3H), 3.88 (m, 2H), 3.97 (dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 4.65 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H).

15

#### **Ejemplo 116.**

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

El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el Ejemplo 34(d), a partir de ácido (S)-4-(1-(2-amino-propil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (200 mg, 0.652 mmol) y ácido 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico (100 mg, 0.782 mmol). El producto se purificó dos veces por cromatografía Instantánea (fase normal y fase inversa). Rendimiento 3.7%. 1H-RMN (400 MHz; MeOD):  $\delta$  1.28 (d, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.30-4.44 (m, 2H), 4.53-4.64 (m, 1H), 6.76-6.78 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.86-7.90 (m, 1H), 8.02-8.04 (m, 1H).

000164

**Ejemplo 117.**

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

5 a) Ácido 2-(1-etoxietil)thiazol-4-carboxílico

El hidróxido de potasio (0.277 g, 4.93 mmol) y etanol se agregaron a un matraz y agitaron. La 2-bromopropionamida (0.5 g, 3.29 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó hasta secarse. El 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditio-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawensson) (0.665 g, 1.643 mmol) y THF se agregaron al residuo de evaporación y la mezcla se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse. El ácido 3-bromopirúvico (0.604 g, 3.62 mmol) y THF se agregaron al residuo de evaporación y la mezcla se calentó a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se evaporó hasta secarse. El producto se purificó por cromatografía Instantánea. Rendimiento 102%. 1H-RMN (400 MHz; DMSO):  $\delta$  1.16 (t, 3H), 1.46 (d, 3H), 3.79-3.86 (m, 2H), 4.78 (q, 1H), 8.42 (s, 1H).

20

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

El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el Ejemplo 34(d), a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (350mg, 1.342 mmol) y ácido 2-(1-etoxietil)thiazol-4-carboxílico (661 mg, 3.28 mmol). El producto se purificó por cromatografía Instantánea (fase inversa). Rendimiento 31.7%. 1H-RMN (400 MHz; MeOD):  $\delta$  1.19-1.24

. 000165

(m, 3H), 1.26 (dd, 3H), 1.51 (t, 3H), 3.48-3.58 (m, 1H), 3.58-3.66 (m, 1H), 4.33-4.46 (m, 2H), 4.52-4.62 (m, 1H), 4.72-4.79 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.08 (d, 1H).

5

**Ejemplo 118.**

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

El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el Ejemplo 34(d), a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (200 mg, 0.69 mmol) y ácido 5-(1-hidroxiciclopentil)isoxazol-3-carboxílico (173 mg, 0.878 mmol). El producto se purificó dos veces por cromatografía Instantánea (fase normal y fase inversa). Rendimiento 23.2%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.26 (d, 3H), 1.75-2.12 (m, 8H), 4.28-4.44 (m, 2H), 4.52-4.64 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H).

**Ejemplo 119.**

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

El compuesto del título se sintetizó usando el método descrito en el Ejemplo 34(d) de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-fluorobenzonitrilo (0.3 g, 1.07 mmol), ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico (0.17 g, 1.07 mmol), HOBt (0.22 g, 1.61 mmol), DIPEA (0.56 mL, 3.23 mmol) y EDCI (0.31 g, 1.61 mmol) usando DMF (10 mL) como solvente. Rendimiento 0.29 g. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.25 (d, 3H), 4.30 (dd, 1H), 4.49

000166

(dd, 1H), 4.65 (m, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.67 (m, 3H).

### Ejemplo 120.

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

El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el Ejemplo 34(d) de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-3-fluorobenzonitrilo (0.34 g, 1.22 mmol), ácido imidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (0.2 g, 1.22 mmol), HOBT (0.25 g, 1.84 mmol), DIPEA (0.64 mL, 3.68 mmol) y EDCI (0.35 g, 1.84 mmol) usando 10 mL de DMF como solvente. Rendimiento 0.26 g.  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz; MeOD): δ 1.30 (d, 3H), 4.44 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.90 (d, 1H),  
 10 8.14 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.49 (dd, 1H), 9.06 (bs, 1H).  
 15

### Ejemplo 121.

(S)-N-{1-[3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il}imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida

Después del procedimiento del Ejemplo 34(d) y a partir de  
 20 ácido imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (descrito en WO 2005/030704) y (S)-4-[1-(2-amino-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-clorobenzonitrilo el compuesto del título se obtuvo. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH como un gradiente eluyente (100: 0 - 99:1) y luego por  
 25 trituración en éter de dietilo a TA. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.28 (3H, d), 4.33 (1H, distorted dd), 4.45 (1H, distorted dd), 4.64 (1H, m), 6.61 (1H, d), 6.87 (1H, td), 7.28 (1H, td), 7.51 (1H, d), 7.60 (1H, dd), 7.64 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 8.02 (1H,

000167

s), 8.04 (1H,d), 8.12 (1H, d), 8.15 (1H, dt).

### Ejemplo 122.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.063 g, 0.384 mmol), ácido 3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxílico (0.100 g, 0.384 mmol), DIPEA (0.200 ml, 1.151mmol), hidrato HOBt (0.088 g, 0.575 mmol) y EDCI (0.110 g, 0.575 mmol) proporcionó 0.130 g del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 1.17 (d, 3H), 4.45 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 7.99 (m, 6H), 8.64 (s,1H), 8.99 (d,1H).

### 15 Ejemplo 123.

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

a) (E)-2-Cloro-4-((hidroxiimino) benzonitrilo

20 El 2-cloro-4-formilbenzonitrilo (2.0 g, 12.08 mmol) se disolvió en THF seco (30 ml). La piridina (2.9 ml, 36.2 mmol) y clorohidrato de hidroxilamina (1.68 g, 24.16 mmol) se agregó a la solución. La mezcla se calentó a 70°C y se agitó durante 4 h. El THF se evaporó y se agregó agua con hielo (50 ml). La mezcla se  
25 agitó durante 1 h y el precipitado se filtró completamente y se lavó dos veces con agua fría. Después de secar a 35°C durante la noche (2.04 g) del compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): 7.75 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H),

000168

7.99 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 11.93 (s, 1H).

b) Cloruro de (Z)-3-cloro-4-ciano-N-hidroxibenzimidoilo

(E)-2-cloro-4-((hidroxiimino) benzonitrilo (2.04 g, 11.30  
5 mmol) se disolvió en DMF (20 ml) y se enfrió a 0°C. La N-  
clorosuccinimida (1.66 g, 12.43 mmol) se agregó y la mezcla se  
permitió entibiar a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 2  
h a temperatura ambiente y se vació en un agua con hielo. El  
producto se filtró y se secó para dar 2.26 g del compuesto del  
10 título. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 7.92 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H),  
8.08 (d, 1H), 13.06 (s, 1H).

c) (2-(3-(3-Cloro-4-cianofenil)isoxazol-5-il)etil)carbamato  
de tert-Butilo

15 El but-3-in-1-ilcarbamato de tert-Butilo (0.7 g, 4.14 mmol)  
se disolvió en tolueno (20 ml) y trietilamina (0.87 ml) se agregó  
a TA. El cloruro de (Z)-3-cloro-4-ciano-N-hidroxibenzimidoilo  
(0.98 g, 4.55 mmol) se agregó en DMF (2 ml) a mezcla de reacción.  
Después de una hora en TA la mezcla de reacción se calentó a 40°C  
20 durante 2 h. El precipitado blanco se filtró y el filtrado se  
lavó con HCl 1 M, agua y salmuera. Se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro,  
se filtró y evaporó. El producto crudo se purificó por  
cromatografía instantánea (Heptano-EtOAc 2:1). Las fracciones de  
producto se combinaron y evaporaron para dar compuesto del título  
25 (0.78 g). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 1.35 (s, 9H), 2.95 (t,  
2H), 3.30 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.12 (d, 1H),  
8.18 (s, 1H).

d) Clorohidrato de 4-(5-(2-aminoetil)isoxazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo

El (2-(3-(3-cloro-4-cianofenil)isoxazol-5-il)etil)carbamato de tert-Butilo (0.78 g, 2.24 mmol) se agitó con solución de HCl etilacetato 13% en peso (20 ml) durante 2 h a TA. La mezcla se filtró y el precipitado se lavó con EtOAc, se secó in vacuo a 30°C durante la noche. El compuesto del título 0.53 g se obtuvo como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d6-DMSO): δ 3.21 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.27 (bs, 3H).

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

El compuesto del título se preparó de clorohidrato de 4-(5-(2-aminoetil)isoxazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.080g, 0.282 mmol), ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (0.043 g, 0.282 mmol), DIPEA (0.196 ml, 1.126 mmol l), hidrato de HOBT (0.065 g, 0.422 mmol) y EDCI (0.081 g, 0.422 mmol) proporcionó 0.013 g del compuesto del título después de la purificación HPLC preparativa. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz; d6-DMSO): δ 2.53 (s, 3H), 3.20 (t, 2H), 3.83 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.33 (bs, 1H), 7.63 (bs, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.97 (bs, 1H).

#### **Ejemplo 124.**

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el Ejemplo 34(d), a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-

000170

pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (200 mg, 0.767 mmol) y ácido 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxílico (166 mg, 0.997 mmol). El producto se trituro con etanol. Rendimiento 111 mg (35 %). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.09 (d, 3H), 1.58-1.72 (m, 4H), 2.54-2.61 (m, 4H), 4.24-4.46 (m, 3H), 6.94 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.99 (s, 2H), 8.05-8.08 (m, 2H), 12.68 (s, 1H).

#### Ejemplo 125.

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

El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el Ejemplo 34(d), a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (200 mg, 0.767 mmol) y ácido 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-carboxílico (166 mg, 0.997 mmol). El producto se trituro con acetonitrilo. Rendimiento 95 mg (46%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.09 (d, 3H), 4.09 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.26-4.39 (m, 2H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 6.38 (s, 1 H), 6.95 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.97-7.99 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.26 (d, 1H).

#### Ejemplo 126.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el Ejemplo 34(d), a partir de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (90 mg, 0.345 mmol) y ácido 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-3-carboxílico (75 mg, 0.449 mmol). El producto se purificó con cromatografía instantánea.

000171

Rendimiento 111 mg (78 %).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.24 (d, 3H), 1.69-1.83 (m, 4H), 2.77-2.83 (m, 4H), 4.25-4.43 (m, 2H), 4.52-4.61 (m, 1 H), 6.63 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.94 (d, 1H).

5

### Ejemplo 127.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-6,7-dihidro-4H-pirano[3,4-d]isoxazol-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el Ejemplo 34(d), a partir de ácido 6,7-dihidro-4H-pirano[3,4-d]isoxazol-3-carboxílico (0.101 g, 0.598 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.12g, 0.460 mmol). El producto se purificó por cromatografía instantánea de fase inversa. Rendimiento 9.50 %.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.25 (d, 3H), 2.93 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.26 (dd, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.50-4.62 (m, 1H), 4.86-4.90 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H).

15

### Ejemplo 128.

(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

20

25

El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el Ejemplo 34(d), a partir de ácido 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carboxílico (0.078 g, 0.466 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (0.1 g, 0.359 mmol). El producto se purificó por recristalización de acetonitrilo y por cromatografía

000172

Instantánea, respectivamente. Rendimiento 53.3%. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.19 (d, 3H), 2.26-2.34 (m, 2H), 4.18-4.34 (m, 5H), 4.41 (dd, 1H), 4.52-4.62 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.70-7.75 (m, 2H).

5

### Ejemplo 129.

(S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida

10 a) 2-(1-(3-(3-Cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilcarbamoil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-carboxilato de (S)-tert-butilo

El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el Ejemplo 34(d), a partir de ácido 7-(tert-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (0.044 g, 0.165 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.033 g, 0.127 mmol). El producto se purificó por cromatografía instantánea. CL-EM: [M+1] = 510.988.

20 b) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida, HCl

El 2-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ilcarbamoil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-carboxilato de (S)-tert-butilo (0.029 g, 0.057 mmol) se disolvió en etanol (2 ml) y se agregó cloruro de hidrógeno (gas en EtOH) ~10% (0.173 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 6 días, agregando más cloruro de hidrógeno (gas en EtOH) ~10% (0.173 + 0.173 + 2

000173

ml) durante los últimos días de la reacción. El solvente se evaporó, etanol (5 ml) se agregó y el solvente se evaporó nuevamente. Esto se repitió una vez más. El producto se purificó por recristalización de acetonitrilo. CL-EM: [M+1] = 447.332.

5

c) (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida

La (S)-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamida (23 mg, 0.056 mmol) se disolvió en metanol (2 ml). Trietilamina (0.078 ml, 0.561 mmol), formaldehído, solución en agua 37% en p (0.067 ml, 0.561 mmol) y cianoborohidruro de sodio (35.3 mg, 0.561 mmol) se agregaron en la solución. La mezcla  
10 resultante se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se extrajo con solución NaHCO<sub>3</sub>, las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y evaporaron. El producto se purificó con CL/EM-disparador.  
Rendimiento 33.6%. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.26 (d, 3H), 2.55  
20 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 3.70 (d, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.32 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.54-4.65 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.06 (s, 1H).

### 25 **Ejemplo 130.**

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

000174

a) 2-Hidroxi-2-(4-oxo-2H-piran-3(4H,5H,6H)-ilidene)acetato de (Z)-etilo

La solución bis(trimetilsilil)amida de litio 1M (30.0 ml, 30.0 mmol) y éter de dietilo (40 ml) se agregaron en un matraz  
5 bajo atmósfera de nitrógeno y se enfrió a  $-72^{\circ}\text{C}$  con baño de hielo/acetona seco. La tetrahidro-4H-piran-4-ona (3 g, 30.0 mmol) se diluyó con éter de dietilo (10 ml) y agregó lentamente a la mezcla previamente enfriada. La mezcla resultante se agitó a  $-70^{\circ}\text{C}$  durante una hora. El oxalato de dietilo (4.07 ml, 30.0 mmol)  
10 diluido con éter de dietilo (10 ml) se agregó y la mezcla de reacción se permitió entibiar a TA y agitó durante la noche. El precipitado amarillo formado se filtró, lavó con éter de dietilo frío y se secó con vacío a  $40^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz;  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.16 (d, 3H), 1.92 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.98 (q, 2H), 4.19 (s,  
15 2H).

b) 2,4,6,7-Tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo

2-Hidroxi-2-(4-oxo-2H-piran-3(4H,5H,6H)-ilideno)acetato de  
20 (Z)-etilo (2.5 g, 12.49 mmol) se disolvió en metanol (10 ml). El clorohidrato de hidrazina (2.57 g, 37.5 mmol) se agregó y la mezcla resultante se puso a reflujo durante una hora. La mezcla se permitió entibiar a TA y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM y se extrajo dos veces con agua. La capa orgánica  
25 se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y evaporó. El producto se purificó con cromatografía instantánea.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz;  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1.27 (d, 3H), 2.70 (t, 2H), 3.81 (t, 2H), 4.24 (q, 2H), 4.69 (s, 2H), 13.40 (bs, 1H).

000175

c)           Ácido           2,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-carboxílico

El 2,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (0.97 g, 4.94 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se enfrió a 0°C con un baño de hielo. La solución de hidróxido de sodio 2M (4.94 ml, 9.89 mmol) se agregó y la mezcla se permitió para enfriar a TA con agitación. La mezcla se agitó por 26 horas durante el cual 7 ml adicional de solución de Hidróxido de sodio 2M se agregó. El solvente se evaporó y el pH se ajustó a 2 con HCl 1M. El precipitado formado se filtró y lavó con agua. El sólido blanco se secó con vacío a 40°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 2.69 (t, 2H), 3.81 (t, 2H), 4.68 (s, 2H), 13.09 (bs, 1H).

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

El compuesto del título se preparó como se describió en El Ejemplo 34 (d), a partir de ácido 2,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-c]pirazol-3-carboxílico (0.168 g, 0.997 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (0.2 g, 0.767 mmol). El producto se trituro dos veces con acetonitrilo. Rendimiento 65.7%. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.11 (d, 3H), 2.70 (t, 2H), 3.72-3.80 (m, 2H), 4.23-4.46 (m, 3H), 4.56-4.68 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.97-8.00 (m, 2H), 8.07-8.09 (m, 1H), 8.21 (d, 1H). 12.98 (s, 1H).

. 000176

## Abreviaturas

THF = Tetrahidrofurano

TFA = ácido trifluoroacético

TEAB = bromuro de tetraetil amonio

5 DCM = Diclorometano

DMF = Dimetilformamida

EDCI = clorohidrato de 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida

HOBt = 1-hidroxibenzotriazol

10 DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo

DIPEA = N,N-diisopropiletilamina

DMSO = sulfóxido de dimetilo

DMAP = 4-Dimetilaminopiridina

CCD = cromatografía de capa delgada

15 IPA = alcohol de isopropilo

TA = Temperatura ambiente

DCC = Diciclohexilcarbodiimida

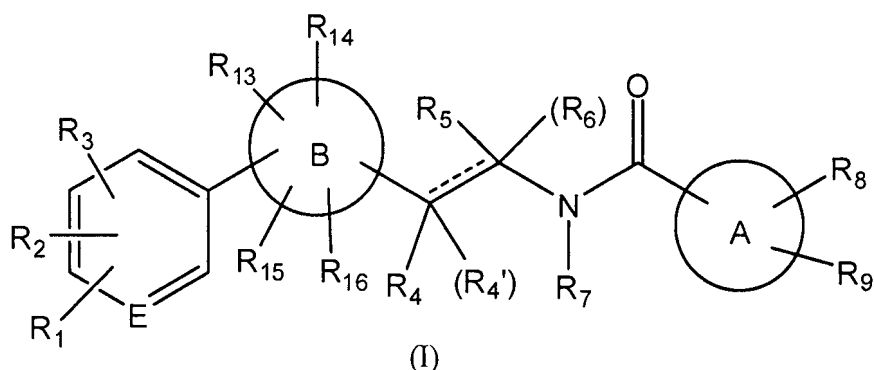
**NOVEDAD DE LA INVENCION**

20 Habiendo descrito la presente invención, se considera como novedad, y por lo tanto se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

000177

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



10 caracterizado porque

$R_1$  es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro o anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

$R_2$  es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilo  $C_{1-7}$ , haloalquilo  $C_{1-7}$ , hidroxialquilo  $C_{1-7}$ , tioalquilo  $C_{1-7}$  o alcoxi  $C_{1-7}$ ;

$R_3$  es hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_{1-7}$ ,

o  $R_2$  y  $R_3$  junto con los átomos de carbono a los cuales se enlazan forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

20 en donde al menos dos de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  no son hidrógeno;

$R_4$ ,  $R_4'$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son, independientemente, hidrógeno, alquilo  $C_{1-7}$ , haloalquilo  $C_{1-7}$  o hidroxialquilo  $C_{1-7}$ ;

el átomo de anillo E es C o N;

la línea punteada significa un enlace doble opcional;

25 A es un anillo heterocíclico de 5-12 miembros;

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

$R_8$  es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, amino, ciano,

000178

oxo, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-7</sub>, ciano alquilo C<sub>1-7</sub>, amino alquilo C<sub>1-7</sub>, oxo alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub> alquilo C<sub>1-7</sub>, metilsulfonamido alquilo C<sub>1-7</sub>, oxiran alquilo C<sub>1-7</sub>, alquilamino C<sub>1-7</sub>, hidroxil alquilamino C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub> alquilamino C<sub>1-7</sub>, alquilamino C<sub>1-7</sub> alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxialquilamino C<sub>1-7</sub> alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxiiminoalquilo C<sub>1-7</sub>, halo alquilhidroxil C<sub>1-7</sub> alquilo C<sub>1-7</sub>, -C(O)R<sub>10</sub>, , -OC(O)R<sub>17</sub> , -NH-C(O)R<sub>18</sub> o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-12 miembros opcionalmente sustituido, cada grupo opcionalmente ligado a anillo A por medio de ligadura de alquilenos C<sub>1-7</sub>;

R<sub>9</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, oxo, hidroxil alquilo C<sub>1-7</sub>, oxo alquilo C<sub>1-7</sub> o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, cada grupo opcionalmente ligado a anillo A por medio de ligadura de alquilenos C<sub>1-7</sub>;

R<sub>10</sub> es hidrógeno, hidroxil, alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-12 miembros opcionalmente sustituido;

R<sub>11</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-7</sub>, aminoalquilo C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub> aminoalquilo C<sub>1-7</sub>,

R<sub>12</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son, independientemente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno, ciano o hidroxialquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> son, independientemente, hidrógeno, oxo, tioxo, alquilo C<sub>1-7</sub> o ciano;

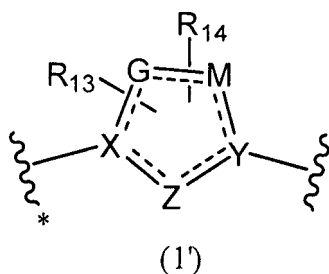
R<sub>17</sub> es alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, amino alquilo C<sub>1-7</sub> o alquilamino C<sub>1-7</sub> alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sub>18</sub> es alquilo C<sub>1-7</sub>, amino alquilo C<sub>1-7</sub> o alquilamino C<sub>1-7</sub> alquilo C<sub>1-7</sub>;

000179

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque B es



en donde Z es O, N, C=O o C=S;

X es C o N;

10 Y es C o N;

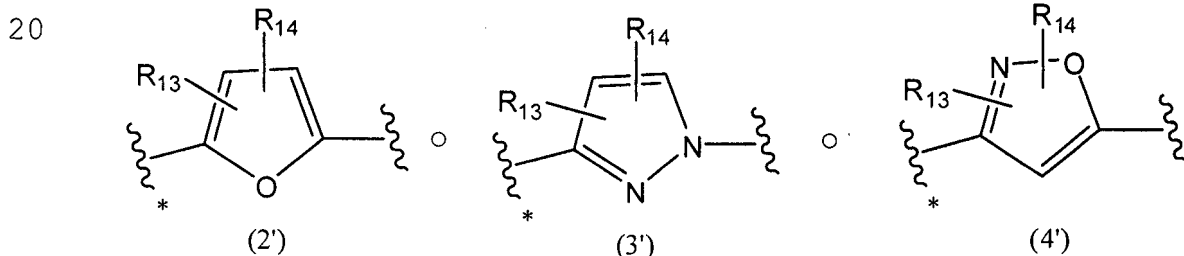
G es CH, C=O o C=S;

M es CH u O;

R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son, independientemente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno, ciano o hidroxialquilo C<sub>1-7</sub>;

15 la línea punteada significa un enlace doble opcional, y el asterisco significa el punto de unión al anillo.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque B es un grupo de la fórmula (2'), (3') o (4')



en donde

25 R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son, independientemente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno, ciano o hidroxialquilo C<sub>1-7</sub>; y

el asterisco significa el punto de unión al anillo.

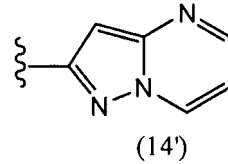
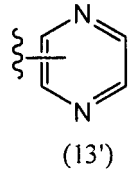
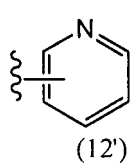
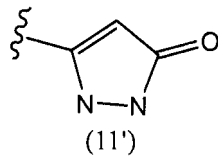
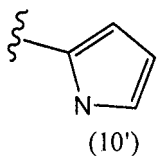
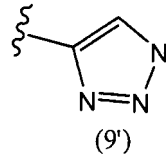
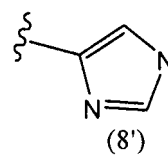
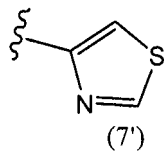
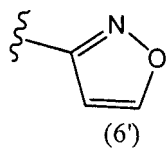
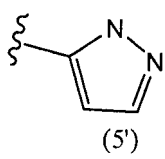
4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las

000180

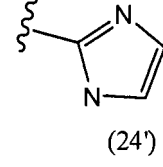
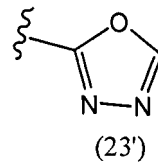
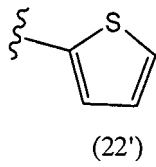
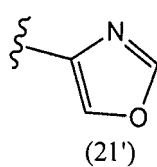
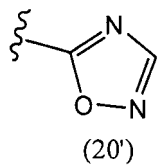
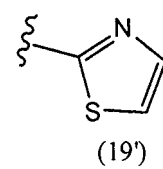
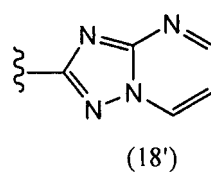
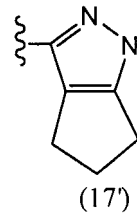
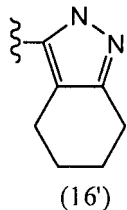
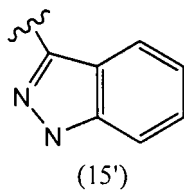
reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque el anillo A es cualquiera de los siguientes grupos

5

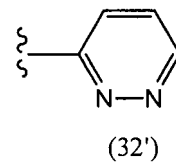
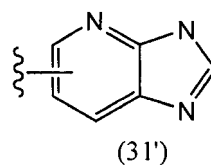
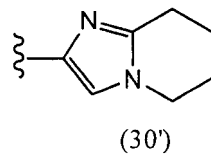
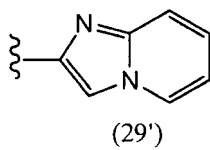
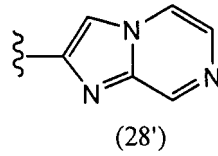
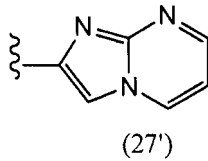
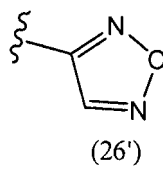
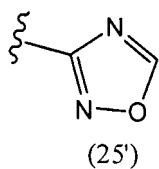
10



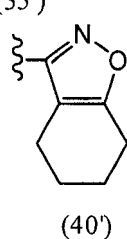
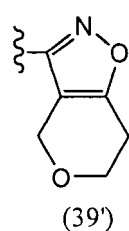
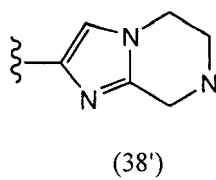
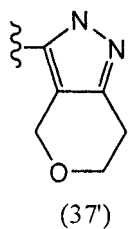
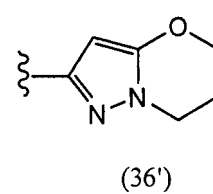
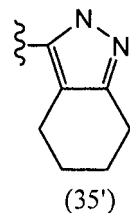
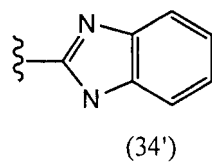
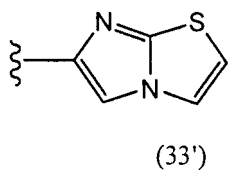
15



20



25



000181

5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 4, caracterizado porque

el átomo de anillo E es C;

R<sub>1</sub> es halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, ciano, nitro o halo alquilo C<sub>1-</sub>

7,

R<sub>2</sub> es ciano, halógeno o nitro,

R<sub>3</sub> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>,

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

B es un grupo de la fórmula (2'), (3') o (4') sustituido por R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub>, que son hidrógeno;

R<sub>4</sub> (y R<sub>4</sub>' si procede) es hidrógeno o metilo;

R<sub>5</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

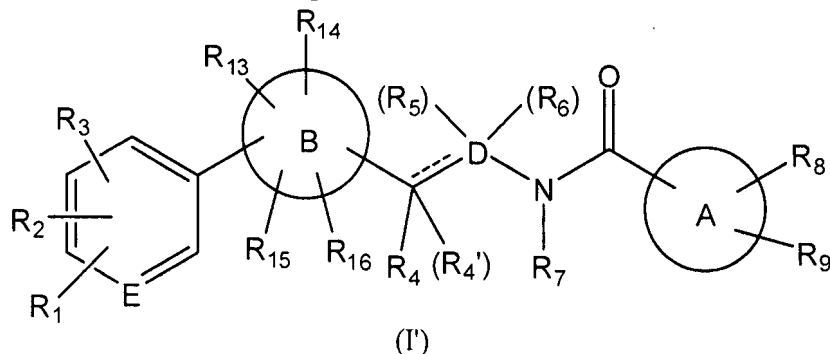
R<sub>6</sub> (si procede) es hidrógeno;

R<sub>8</sub> es alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxil alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilimino alquilo C<sub>1-7</sub>, un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros o -C(O)R<sub>10</sub> en donde R<sub>10</sub> es alquilo C<sub>1-7</sub>, y

R<sub>9</sub> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>.

R<sub>9</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>.

6. El uso de un compuesto de la fórmula (I')



en donde

000182

$R_1$  es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro o anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

$R_2$  es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilo  $C_{1-7}$ , haloalquilo  $C_{1-7}$ , hidroxialquilo  $C_{1-7}$ , tioalquilo  $C_{1-7}$  o alcoxi  $C_{1-7}$ ;

$R_3$  es hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_{1-7}$ ,

o  $R_2$  y  $R_3$  junto con los átomos de carbono a los cuales se enlazan forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

en donde al menos dos de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  no son hidrógeno;

$R_4$ ,  $R_4'$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son, independientemente, hidrógeno, alquilo  $C_{1-7}$ , haloalquilo  $C_{1-7}$  o hidroxialquilo  $C_{1-7}$ ;

el átomo de anillo E es C o N;

D es C o N;

la línea punteada significa un enlace doble opcional;

A es un anillo heterocíclico de 5-12 miembros;

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

$R_8$  es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, amino, ciano, oxo, alquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ , haloalquilo  $C_{1-7}$ , hidroxialquilo  $C_{1-7}$ , ciano alquilo  $C_{1-7}$ , amino alquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$  alquilo  $C_{1-7}$ , metilsulfonamido alquilo  $C_{1-7}$ , oxiran alquilo  $C_{1-7}$ , alquilamino  $C_{1-7}$ , hidroxilo alquilamino  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$  alquilamino  $C_{1-7}$ , alquilamino  $C_{1-7}$  alquilo  $C_{1-7}$ , hidroxialquilamino  $C_{1-7}$  alquilo  $C_{1-7}$ , hidroxiiminoalquilo  $C_{1-7}$ , halo alquilhidroxilo  $C_{1-7}$  alquilo  $C_{1-7}$ , -  
 $C(O)R_{10}$ ,  $-OC(O)R_{17}$ ,  $-NH-C(O)R_{18}$  o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-12 miembros opcionalmente sustituido, cada grupo opcionalmente ligado a anillo A por medio de ligadro de

alquilenos  $C_{1-7}$ ;

$R_9$  es hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-7}$ , oxo, o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, cada grupo opcionalmente ligado a anillo A por medio de ligador alquilenos  $C_{1-7}$ ;

$R_{10}$  es hidrógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-7}$ , hidroxialquilo  $C_{1-7}$ , haloalquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ ,  $NR_{11}R_{12}$ , o un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-12 miembros opcionalmente sustituido;

$R_{11}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-7}$ , hidroxialquilo  $C_{1-7}$ , aminoalquilo  $C_{1-7}$ , alquilo  $C_{1-7}$  aminoalquilo  $C_{1-7}$ ,

$R_{12}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-7}$ ;

$R_{13}$  y  $R_{14}$  son, independientemente, hidrógeno, alquilo  $C_{1-7}$ , halógeno, ciano, halógeno alquilo  $C_{1-7}$  o hidroxialquilo  $C_{1-7}$ ;

$R_{15}$  y  $R_{16}$  son, independientemente, hidrógeno, oxo, tioxo, alquilo  $C_{1-7}$  o ciano;

$R_{17}$  es alquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ , amino alquilo  $C_{1-7}$  o alquilamino  $C_{1-7}$  alquilo  $C_{1-7}$ ;

$R_{18}$  es alquilo  $C_{1-7}$ , amino alquilo  $C_{1-7}$  o alquilamino  $C_{1-7}$  alquilo  $C_{1-7}$ ;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de trastornos dependiente del receptor de andrógenos (AR).

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

8. Un método para el tratamiento o prevención de afecciones dependientes del receptor de andrógenos, caracterizado porque

000184

comprende administrar a un sujeto que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

9. Un método de conformidad con la reivindicación 8, 5 caracterizado porque la afección dependiente del receptor de andrógenos es cáncer de próstata.

10. Un método para el tratamiento o prevención de afecciones dependientes del receptor de andrógenos, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto que necesita del mismo una 10 cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I') de conformidad con la reivindicación 6.

11. Un método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque la afección dependiente del receptor de andrógenos es cáncer de próstata.

15

000185

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau

(43) International Publication Date  
5 May 2011 (05.05.2011)



(10) International Publication Number  
**WO 2011/051540 A1**

(51) International Patent Classification:

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

(21) International Application Number:

PCT/FI2010/000065

(22) International Filing Date:

27 October 2010 (27.10.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/255,159 27 October 2009 (27.10.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **ORION CORPORATION** [FI/FI]; Orionintie 1, FIN-02200 Espoo (FI).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **WOHLFAHRT, Gerd** [FI/FI]; Vattuniemenkatu 14 C 35, FIN-00210 Helsinki (FI). **TÖRMÄKANGAS, Olli** [FI/FI]; Rossinpolku 2 D 4, FIN-20380 Turku (FI). **SALO, Harri** [FI/FI]; Puolikontie 6 C, FIN-20300 Turku (FI). **HÖGLUNG, Lisa** [FI/FI]; Kaniikintie 17, FIN-20300 Turku (FI). **KARJALAINEN, Arja** [FI/FI]; Litatie 4 B 6, FIN-02210 Espoo (FI). **KNUUTTILA, Pia** [FI/FI]; Väinämöisenkatu 5, FIN-20660 Littoinen (FI). **HOLM, Patrick** [FI/FI]; Nilsbyinkaari 77, FIN-21630 Lielähti TL

(FI). **RASKU, Sirpa** [FI/FI]; Kavaljeerintie 14 B 10, FIN-01520 (FI). **VESALAINEN, Anniina** [FI/FI]; Kohmontie 10 A 26, FIN-20540 Turku (FI).

(74) Agent: **ORION CORPORATION**; Orionintie 1, FIN-02200 Espoo (FI).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

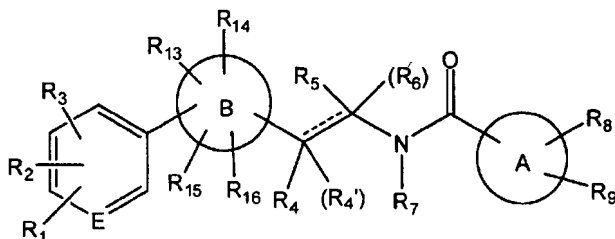
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: ANDROGEN RECEPTOR MODULATING COMPOUNDS



(I) 000186

(57) Abstract: Compounds of formula (I) wherein R<sub>1</sub> to R<sub>16</sub>, A, B and E are as defined in the claims and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, are disclosed. The compounds of formula (I) possess utility as tissue-selective androgen receptor modulators (SARM) and are particularly useful as medicaments in the treatment of prostate cancer and other AR dependent conditions and diseases where AR antagonism is desired.



No. 12-069611-00000-0000

Fecha: 2012-04-27 15:58:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 186

LISTA DE CHEQUEO  
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

|                                                                       |                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>                                              | Indicación que se solicita una patente.                                             |
| <input type="checkbox"/>                                              | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud   |
| <input type="checkbox"/>                                              | Descripción de la invención                                                         |
| <input type="checkbox"/>                                              | Dibujos de ser estos pertinentes                                                    |
| <input type="checkbox"/>                                              | Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento) |
| Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> |                                                                                     |

PATENTE DE INVENCION PCT ☒MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

|                                                                       |                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/>                                   | Indicación que se solicita una PCT                                                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                   | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                   | Dibujos de ser estos pertinentes                                                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                   | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> |                                                                                                                         |

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

|                                                                       |                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>                                              | Indicación que se solicita Diseño industrial                                                              |
| <input type="checkbox"/>                                              | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         |
| <input type="checkbox"/>                                              | Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| <input type="checkbox"/>                                              | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             |
| Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> |                                                                                                           |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

|                                                                       |                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>                                              | Indicación que se solicita un esquema de trazado                                  |
| <input type="checkbox"/>                                              | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| <input type="checkbox"/>                                              | Representación gráfica de un esquema de trazado                                   |
| <input type="checkbox"/>                                              | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> |                                                                                   |