(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 992 411**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/12	(2006.01)	***A61K 31/444***	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	***A61K 31/4725***	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	***A61K 31/538***	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	***A61P 35/00***	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 487/04	(2006.01)		
C07D 491/04	(2006.01)		
C07D 495/04	(2006.01)		
A61K 31/4439	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2017 PCT/US2017/067516**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2018 WO18119036**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2017 E 17851862 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2024 EP 3558969**

(54) Título: **Derivados de pirazol como inhibidores de MALT1**

(30) Prioridad:

21.12.2016 US 201662437384 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.12.2024

(73) Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

(72) Inventor/es:

LU, TIANBAO;
ALLISON, BRETT DOUGLAS;
BARBAY, JOSEPH KENT;
CONNOLLY, PETER J.;
CUMMINGS, MAXWELL DAVID;
DIELS, GASTON;
EDWARDS, JAMES PATRICK;
KREUTTER, KEVIN D.;
PHILIPPAR, ULRIKE;
SHEN, FANG;
THURING, JOHANNES WILHELMUS JOHN FITZGERALD;
WU, TONGFEI y
BERTHELOT, DIDIER JEAN-CLAUDE

(74) Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazol como inhibidores de MALT1

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos novedosos que son inhibidores de MALT1 (proteína de translocación 1 del linfoma de tejido linfático asociado a la mucosa). Estos compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de una enfermedad, síndrome, afección o trastorno, especialmente una enfermedad, síndrome, afección o trastorno relacionados con MALT1 que incluye, aunque no de forma limitativa, el cáncer y enfermedades inmunológicas. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, a procesos para preparar dichos compuestos y composiciones, y a dichos compuestos o composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento del cáncer y enfermedades, síndromes, trastornos o afecciones autoinmunitarios asociados con inhibidores de MALT1.

Antecedentes de la invención

MALT1 (proteína 1 de translocación del linfoma de tejido linfático asociado a la mucosa) es un mediador clave de la vía de señalización clásica del NFkB. MALT1 es la única paracaspasa humana y transduce señales del receptor de células B (BCR, por sus siglas en inglés) y el receptor de células T (TCR, por sus siglas en inglés). MALT1 es la subunidad activa del complejo CBM que se forma tras la activación del receptor. El complejo CBM consiste en múltiples subunidades de tres proteínas: CARD 11 (miembro 11 de la familia del dominio de reclutamiento de caspasa), BCL10 (LLC con células B/Linfoma 10) y MALT1. MALT1 afecta la señalización del NF-kB a través de dos mecanismos: en primer lugar, MALT1 funciona como una proteína de supercóntigo y recluta proteínas de la señalización del NFkB tales como TRAF6, TAB-TAK1 o NEMO-IKKα/β; y en segundo lugar, MALT1, como una cisteína proteasa, escinde y desactiva de esta manera los reguladores negativos de la señalización de NF_KB, tales como RelB, A20 o CYLD. El criterio de valoración final de la actividad de MALT1 es la traslocación nuclear del complejo del factor de transcripción del NFkB y la activación de la señalización del NFkB (Jaworski y col., Cell Mol Life Science 2016. 73, 459-473).

La activación constitutiva de la señalización de NF_KB es la señal distintiva de LDLBG-LBA (linfoma difuso de células B grandes del subtipo con similitud a células B activados), la forma más agresiva de LDLBG. LDCBG es la forma más común de linfoma no hodgkiniano (LNH), y es responsable de aproximadamente un 25 % de los casos de linfoma mientras que LDCBG-LBA comprende aproximadamente un 40 % de LDCBG. La activación de la vía del NFkB está impulsada por mutaciones de los componentes de señalización, tales como CD79A/B, CARD11, MYD88 o A20, en pacientes con LDLBG-LBA (Staudt, Cold Spring Harb Perspect Biol 2010, 2; Lim y col., *Immunol Rev* 2012, 246, 359-378).

El uso de inhibidores de BTK, por ejemplo, Ibrutinib, proporciona una prueba de concepto clínica de que el inhibir la señalización de NF_KB en LDLBG-LBA, resulta eficaz. MALT1 es posterior a BTK en la vía de señalización de NF_KB, y un inhibidor de MALT1 podría tener como diana pacientes de LDLBG-LBA que no respondan a Ibrutinib, principalmente pacientes con mutaciones CARD11, así como también el tratamiento de pacientes que hayan adquirido resistencia a Ibrutinib.

Los compuestos herramienta de bajo peso molecular inhibidores de la proteasa MALT1 han demostrado ser eficaces en modelos preclínicos de LDLBG-LBA (Fontan y col., *Cancer Cell* 2012, 22, 812- 824; Nagel y col., *Cancer Cell* 2012, 22, 825-837). De manera interesante, se han descrito el sitio catalítico covalente y los inhibidores alostéricos de la función proteasa de MALT1, y se sugiere que los inhibidores de esta proteasa pueden ser útiles como agentes farmacéuticos (Demeyer y col., *Trends Mol Med* 2016, 22, 135-150).

La traslocación cromosómica que crea la oncoproteína de fusión API2-MALT1 es la mutación más común identificada en el linfoma LTLAM (de tejido linfoide asociado a la mucosa). API2-MALT1 es un potente activador de la vía del NFkB (Rosebeck y col., World J Biol Chem 2016, 7, 128-137). API2-MALT1 imita al receptor de TNF unido al ligando, promueve la ubiquitinación dependiente de TRAF2 de RIP1, que actúa como un andamiaje para activar la señalización de NF_KB canónica. Además, se ha demostrado que API2-MALT1 escinde y genera un fragmento estable, con actividad constitutiva de la quinasa inductora del NFkB (NIK, por sus siglas en inglés), activando de este modo la vía no canónica del NFKB (Rosebeck y col., Science, 2011, 331, 468-472).

Además de en los linfomas, se ha mostrado que MALT1 desempeña una función crucial en la inmunidad innata y adaptativa (Jaworski M., y col., *Cell Mol Life Sci.* 2016). El inhibidor de la proteasa MALT1 puede atenuar el inicio de la enfermedad y la evolución de encefalomielitis alérgica experimental en ratones, un modelo en ratones de esclerosis múltiple (Mc Guire y col., *J. Neuroinflammation* 2014, 11, 124). Los ratones que expresaban un mutante de MALT1 inactivo desde un punto de vista catalítico mostraron pérdida de linfocitos B de la zona marginal y linfocitos B1 y deficiencia inmunitaria general caracterizada por un descenso de la activación y proliferación de linfocitos T y B. Sin embargo, estos ratones también desarrollaron una inflamación autoinmunitaria multiorgánica espontánea a la edad de 9 a 10 semanas. Todavía no se entiende bien por qué los ratones con una inserción de MALT1 sin actividad proteasa muestran una pérdida de tolerancia mientras que los ratones con inactivación de MALT1 convencionales no. Una

hipótesis sugiere que el desequilibrio de la homeostasis inmunitaria en los ratones con una inserción de MALT1 sin actividad proteasa puede estar causado por una deficiencia incompleta en células T y B, pero deficiencia grave de células inmunorreguladoras (Jaworski y col., *EMBO J.* 2014; Gewies y col., *Cell Reports* 2014; Bornancin y col., *J. Immunology* 2015; Yu y col., *PLOS One* 2015). De manera análoga, la deficiencia de MALT en seres humanos se ha asociado con un trastorno de inmunodeficiencia combinado (McKinnon y col., *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014, 133, 1458-1462; Jabara y col., *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013, 132, 151-158; Punwani y col., *J. Clin. Immunol.* 2015, 35, 135-146). Dada la diferencia entre la mutación genética y la inhibición farmacológica, un fenotipo de ratones con una inserción de MALT1 sin actividad proteasa puede no asemejarse al de los pacientes tratados con inhibidores de la proteasa MALT1. Una reducción de células T inmunosupresores por la inhibición de la proteasa MALT1 puede ser beneficiosa para pacientes con cáncer al incrementar de manera potencial la inmunidad antitumoral.

Por lo tanto, los inhibidores de MALT1 de la presente invención pueden proporcionar un beneficio terapéutico a pacientes que padecen cáncer y/o enfermedades inmunitarias.

El documento WO2015181747 se refiere a derivados de pirazolo-pirimidina y su uso como inhibidores de MALT1.

Las entradas 1907875-04-0, 1907028-26-5 y 1898933-19-1, respectivamente, de la base de datos de registro de la ACS describen los siguientes compuestos en forma libre y constituyen la base para la exención de responsabilidad en la reivindicación 1 del compuesto:

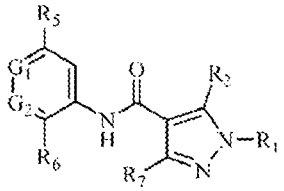
N-(2-cloro-3-piridinil)-5-metil-1-(2-quinolinil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-1-(2-quinolinil)-1H-pirazol-4-carboxamida; y

5-metil-N-3-piridinil-1-(2-quinolinil)-1H-pirazol-4-carboxamida.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



Fórmula (I)

en donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en

i) naftalen-1-ilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente fluoro o amino; y

ii) un heteroarilo de nueve a diez miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; de tal manera que no más de un heteroátomo es O o S; en donde dicho heteroarilo de ii) se sustituye opcionalmente de forma independiente con uno o dos sustituyentes seleccionados de deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, trifluorometilo, ciclopropilo, metoximetilo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 1-etoxietilo, hidroxi, metoxi, etoxi, fluoro, cloro, bromo, metiltio, ciano, amino, metilamino, dimetilamino, 4-oxotetrahidrofuran-2-ilo, 5-oxopirrolidin-2-ilo, 1,4-dioxanilo, aminocarbonilo, metilcarbonilo, metilaminocarbonilo, oxo, 1-(t-butoxicarbonil)azetidin-2-ilo, N-(metil)formamidometilo, tetrahidrofuran-2-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 3-hidroxiazetidinilo, azetidin-3-ilo o azetidin-2-ilo;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, 1-metoxietilo, difluorometilo, fluoro, cloro, bromo, ciano, metiltio y trifluorometilo;

G_1 es N o $C(R_4)$;

G_2 es N o $C(R_3)$; de tal manera que solo uno de G_1 y G_2 son N en cualquier caso;

R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, ciano, alquilo C_{1-4}, fluoro, cloro, bromo, metilcarbonilo, metiltio, metilsulfinilo y metanosulfonilo; o, cuando G_1 es N, R_3 se selecciona además de alcoxicarbonilo C_{1-4};

R_4 se selecciona del grupo que consiste en

i) hidrógeno, cuando G_2 es N;

ii) alcoxi C_{1-4};

iii) ciano;

iv) ciclopropiloxi;

v) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, 2-amino-pirimidin-4-ilo, 2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, 2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-2-ilo, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilo, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-ilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, alquilo C_{1-4}, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, hidroximetilo, aminometilo, (dimetilamino)metilo, amino, metoximetilo, trifluorometilo, amino(alquilo C_{2-4})amino o ciano;

vi) 1-metil-piperidin-4-iloxi;

vii) 4-metil-piperazin-1-ilcarbonilo;

viii) (4-aminobutil)aminocarbonilo;

ix) (4-amino)butoxi;

x) 4-(4-aminobutil)-piperazin-1-ilcarbonilo;

xi) metoxicarbonilo;

xii) 5-cloro-6-(metoxicarbonil)piridin-3-ilaminocarbonilo;

xiii) 1,1-dioxo-isotiazolidin-2-ilo;

xiv) 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo;

xv) 2-oxopirrolidin-1-ilo;

xvi) (E)-(4-aminobut-1-en-1-il-aminocarbonilo;

xvii) difluorometoxi; y

xviii) morfolin-4-ilcarbonilo;

R_5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, metoxi, metilsulfonilo, ciano, alquilo C_{1-4}, etinilo, morfolin-4-ilo, trifluorometilo, hidroxietilo, metilcarbonilo, metilsulfinilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 3-hidroxiazetidin-3-ilo, azetidin-3-ilo, azetidin-2-ilo, metiltio y 1,1-difluoroetilo;

o R_4 y R_5 pueden tomarse juntos para formar 8-cloro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo, 8-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo, 2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-il-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo, 1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-5-ilo, 1,3-dioxolo[4,5]piridin-5-ilo, 1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilo, 2,2-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4] dioxin-6-ilo, 1-oxoisoindolin-5-ilo o 2-metil-1-oxoisoindolin-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo;

R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, fluoro, 2-metoxietoxi, cloro, ciano o trifluorometilo;

R_7 es hidrógeno o fluoro;

siempre que un compuesto de fórmula (I) sea distinto de

un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, G_2 es N y R_5 es hidrógeno;

un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 1H-imidazol-1-ilo, G_2 es N y R_5 es cloro;

un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, G_2 es N y R_5 es hidrógeno; y

un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es hidrógeno, G_2 es N y R_5 es fluoro;

o un enantiómero, diastereómero, solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los siguientes compuestos no entran dentro del alcance de las reivindicaciones del compuesto en sí: N-(2-cloro-3-piridinil)-5-metil-1-(2-quinolinil)-1H-pirazol-4-carboxamida; N-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-1-(2-quinolinil)-1H-pirazol-4-carboxamida; y

5-metil-N-3-piridinil-1-(2-quinolinil)-1H-pirazol-4-carboxamida.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende, consiste en y/o consiste esencialmente en un portador farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I), o un enantiómero, diastereómero, solvato o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporcionan procesos para preparar una composición farmacéutica, que comprenden, consisten en y/o consisten esencialmente en mezclar un compuesto de fórmula (I), y un portador farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable. La presente invención también se dirige al uso de cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria para uso en el tratamiento de una enfermedad, síndrome, afección o trastorno sobre el que influye la inhibición de MALT1, tal como cáncer y/o enfermedades inmunitarias.

La presente invención también se dirige a la preparación de derivados de pirazol sustituidos que actúan como un inhibidor de MALT1.

En otra realización, la presente invención se dirige a un compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento de una enfermedad, síndrome, afección o trastorno sobre el que la inhibición de MALT1 produce un efecto, y que se selecciona del grupo que consiste en linfomas, leucemias, carcinomas y sarcomas, p. ej., linfoma no hodgkiniano, linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG), linfoma de células del manto (LCM), linfoma folicular (LF), linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (LTLAM), linfoma de zona marginal, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda de células T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia megacarioblástica, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritoleucemia, cerebro (gliomas), glioblastomas, cáncer de mama, cáncer colorrectal/de colon, cáncer de próstata, cáncer de pulmón incluyendo el de células no pequeñas, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, carcinoma de células escamosas, cáncer de ovario, sarcoma, osteosarcoma, cáncer de tiroides, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, cáncer testicular, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, meduloblastoma, neuroblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer renal, cáncer urotelial, cáncer de vulva, cáncer de esófago, cáncer de glándulas salivales, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de la boca y GIST (tumor del estroma gastrointestinal).

En otra realización, la presente invención se dirige a una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad, síndrome, afección o trastorno mediado por la inhibición de MALT1, seleccionado del grupo que consiste en linfomas, leucemias, carcinomas y sarcomas, p. ej., linfoma no hodgkinianoiano, linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG), linfoma de células del manto (LCM), linfoma folicular (LF), linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (LTLAM), linfoma de zona marginal, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda de células T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia megacarioblástica, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritoleucemia, cerebro (gliomas), glioblastomas, cáncer de mama, cáncer colorrectal/de colon, cáncer de próstata, cáncer de pulmón incluyendo el de células no pequeñas, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, carcinoma de células escamosas, cáncer de ovario, sarcoma, osteosarcoma, cáncer de tiroides, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, cáncer testicular, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, meduloblastoma, neuroblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer renal, cáncer urotelial, cáncer de vulva, cáncer de esófago, cáncer de glándulas salivales, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de la boca y GIST (tumor del estroma gastrointestinal).

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad, síndrome, afección o trastorno afectado por la inhibición de MALT1, seleccionado del grupo que consiste en linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG), linfoma de células del manto (LCM), linfoma folicular (LF) y linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (LTLAM).

Una realización de la presente invención se dirige a una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de enfermedades inmunitarias que se ven afectadas por la inhibición de MALT1, que incluyen, aunque no de forma limitativa, trastornos autoinmunitarios e inflamatorios, p. ej., artritis, enfermedad inflamatoria intestinal, gastritis, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa, pancreatitis, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, fiebre reumática, gota, rechazo de órganos o trasplantes, rechazo crónico de aloinjerto, enfermedad de injerto contra huésped aguda o crónica, dermatitis que incluye la atópica, dermatomiositis, psoriasis, enfermedades de Behcet, uveítis, miastenia grave, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjoergen, trastornos ampollosos, síndromes de vasculitis mediada por anticuerpos, vasculitis por inmunocomplejos, trastornos alérgicos, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística, neumonía, enfermedades pulmonares que incluyen edema, embolia, fibrosis, sarcoidosis, hipertensión y enfisema, silicosis, insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedad BENTA, beriliosis y polimiositis.

En otra realización, la presente invención se dirige a una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad, síndrome, afección o trastorno afectado por la inhibición de MALT1, seleccionado del grupo que consiste en artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (APs), psoriasis (Pso), colitis ulcerosa (CU), enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico (LES), asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Otra realización de la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I).

Descripción detallada de la invención

Con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" se refiere a la situación donde cuando más de un sustituyente es posible, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

El término "alquilo" ya sea usado solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen de 1 a 8 átomos de carbono. Por lo tanto, los números designados de átomos de carbono (p. ej., Ci-s) se refieren independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o a la porción alquilo de un sustituyente que contiene alquilo más grande. En grupos sustituyentes con múltiples grupos alquilo tales como, (alquilo $C_{1-6})_2$amino-, los grupos alquilo C_{1-6} del dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo-O-alquilo, en donde el término "alquilo" es como se definió anteriormente.

Los términos "alquenilo" y "alquinilo" se refieren a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen de 2 a 8 átomos de carbono, en donde una cadena alquenilo contiene al menos un doble enlace y una cadena alquinilo contiene al menos un triple enlace.

El término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo monocíclicos o policíclicos saturados o parcialmente saturados de 3 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos anillos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo.

El término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o bicíclico no aromático que tiene de 3 a 10 miembros de anillo que incluyen al menos 1 átomo de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. Incluido dentro del término heterociclilo está un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 miembros en el que 1 a 2 miembros son N, o un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 miembros en los que 0, 1 o 2 miembros son N y hasta 2 miembros son O o S y al menos un miembro debe ser bien N, O o S; en donde, opcionalmente, el anillo contiene de 0 a 1 enlaces insaturados, y, opcionalmente, cuando el anillo es de 6 o 7 miembros, contiene hasta 2 enlaces insaturados. Los miembros de anillo de átomos de carbono que forman un anillo heterociclo pueden estar completamente saturados o parcialmente saturados. El término "heterociclilo" también incluye dos grupos heterocicloalquilo monocíclicos de 5 miembros puenteados para formar un anillo bicíclico. Dichos grupos no se consideran completamente aromáticos y no se denominan grupos heteroarilo. Cuando un heterociclo es bicíclico, ambos anillos del heterociclo son no aromáticos y al menos uno de los anillos contiene un miembro de anillo de heteroátomo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, y no se limitan a, pirrolinilo (que incluye 2H-pirrol, 2-pirrolinilo o 3-pirrolinilo), pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperazinilo. A menos que se indique lo contrario, el heterociclo está unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable.

El término "arilo" se refiere a un anillo aromático monocíclico o bicíclico insaturado de 6 a 10 miembros de carbono. Los ejemplos de anillos arilo incluyen fenilo y naftalenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico aromático que tiene de 5 a 10 miembros de anillo y que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. Incluido dentro del término heteroarilo son anillos aromáticos de 5 o 6 miembros en donde el anillo consiste en átomos de carbono y tiene al menos un miembro de heteroátomo. Los heteroátomos

adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. En el caso de anillos de 5 miembros, el anillo heteroarilo contiene preferentemente un miembro de nitrógeno, oxígeno o azufre y, además, hasta 3 nitrógenos adicionales. En el caso de anillos de 6 miembros, el anillo heteroarilo contiene preferentemente de 1 a 3 átomos de nitrógeno. Para el caso en donde el anillo de 6 miembros tiene 3 nitrógenos, como máximo 2 átomos de nitrógeno son adyacentes. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y quinazolinilo. A menos que se indique lo contrario, el heteroarilo está unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

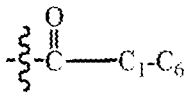
El término "carboxi" se refiere al grupo -C(=O)OH.

El término "formilo" se refiere al grupo -C(=O)H.

El término "oxo" u "óxido" se refiere al grupo (=O).

Siempre que el término "alquilo" o "arilo" o cualquiera de sus raíces de prefijo aparecen en un nombre de un sustituyente (p. ej., arilalquilo, alquilamino), el nombre debe interpretarse como que incluye aquellas limitaciones dadas anteriormente para "alquilo" y "arilo" Los números designados de átomos de carbono (p. ej., C_1-C_6) se refiere independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo, un resto arilo o en la porción alquilo de un sustituyente más grande en el que el alquilo aparece como su raíz del prefijo. Para sustituyentes alquilo y alcoxi, el número designado de átomos de carbono incluye todos los miembros independientes incluidos dentro de un intervalo determinado especificado. Por ejemplo, alquilo C_{1-6} incluiría metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo individualmente, así como subcombinaciones de los mismos (p. ej., C_{1-2}, C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-5}, C_{2-6}, C_{3-6}, C_{4-6}, C_{5-6}, C_{2-5}, etc.).

En general, bajo reglas de nomenclatura estándar que usan esta descripción, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero seguido por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo, un sustituyente de "alquilcarbonilo C_1-C_6" se refiere a un grupo de fórmula:



Alquilo

La designación "R" en un centro estereogénico designa que el centro estereogénico es puramente de configuración *R* tal como se define en la técnica; asimismo, la designación "S" significa que el centro estereogénico es puramente de configuración S. Las designaciones "*R" o "*S", como se utilizan en la presente memoria, en un centro estereogénico, se utilizan para designar que el centro estereogénico tiene una configuración absoluta pura, pero desconocida. La designación "RS", como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un centro estereogénico que existe como una mezcla de las configuraciones R y S.

Un compuesto que contiene un centro estereogénico dibujado sin una designación de enlace estereogénico es una mezcla de dos enantiómeros. Un compuesto que contiene dos centros estereogénicos, ambos dibujados sin designaciones de enlaces estereogénicos, es una mezcla de cuatro diastereómeros. Un compuesto con dos estereocentros los dos marcados con "RS" y extraído con designaciones de enlace estéreo es una mezcla de dos enantiómeros con estereoquímica relativa como se muestra. Un compuesto con dos estereocentros marcados ambos con "*RS" y dibujado con designaciones de enlace estéreo es una mezcla de dos enantiómeros con una única estereoquímica relativa, pero desconocida.

Los centros estereogénicos sin marcar dibujados sin designaciones de enlaces estereogénicos son mezclas de las configuraciones R y S. Para centros estereogénicos no marcados dibujados con designaciones de enlaces estereogénicos, la estereoquímica absoluta y relativa es como se muestra.

A menos que se indique lo contrario, se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en otra parte de esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención pueden ser seleccionados por un experto en la técnica para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la materia, así como los métodos expuestos en el presente documento.

La expresión "sujeto" se refiere a un animal, preferiblemente a un mamífero, lo más preferiblemente a un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto activo o agente farmacéutico, que incluye un compuesto de la presente invención, que provoca la respuesta biológica o medicinal en

un sistema tisular, animal o ser humano que está buscando un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario, que incluye reducir o inhibir una enzima o una actividad proteica, o mejorar los síntomas, aliviar las afecciones, ralentizar o retrasar la evolución de una enfermedad, o prevenir una enfermedad.

En una realización, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección, un trastorno o una enfermedad (i) mediados por MALT1; o (ii) asociados con la actividad de MALT1; o (iii) caracterizados por la actividad (normal o anómala) de MALT1; o (2) reducir o inhibir la actividad de MALT1; o (3) reducir o inhibir la expresión de MALT1; o (4) modificar los niveles de proteína MALT1.

El término "composición" se refiere a un producto que incluye los ingredientes especificados en las cantidades terapéuticamente eficaces, así como también cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

La expresión "mediado por MALT1" se refiere a cualquier enfermedad, síndrome, afección o trastorno que puede ocurrir en ausencia de MALT1, pero que puede que ocurra en presencia de MALT1. Los ejemplos adecuados de una enfermedad, síndrome, afección o trastorno mediado por MALT1 incluyen, aunque no de forma limitativa, linfomas, leucemias, carcinomas y sarcomas, p. ej., linfoma no hodgkinianoiano, linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), linfoma de células del manto (LCM), linfoma folicular (LF), linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (LTLAM), linfoma de zona marginal, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda de células T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia megacarioblástica, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritoleucemia, cerebro (gliomas), glioblastomas, cáncer de mama, cáncer colorrectal/de colon, cáncer de próstata, cáncer de pulmón incluyendo el de células no pequeñas, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, carcinoma de células escamosas, cáncer de ovario, sarcoma, osteosarcoma, cáncer de tiroides, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, cáncer testicular, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, meduloblastoma, neuroblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer renal, cáncer urotelial, cáncer de vulva, cáncer de esófago, cáncer de glándulas salivales, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de la boca y GIST (tumor del estroma gastrointestinal).

La expresión "inhibidor de MALT1", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un agente que inhibe o reduce al menos una afección, síntoma, trastorno y/o enfermedad de MALT1.

El término "afectar" o "afectado", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario (cuando se refiere a una enfermedad, síndrome, afección o trastorno que se ve afectado por la inhibición de MALT1), incluye una reducción en la frecuencia y/o gravedad de uno o más síntomas o manifestaciones de dicha enfermedad, síndrome, afección o trastorno; y/o incluye la prevención del desarrollo de uno o más síntomas o manifestaciones de dicha enfermedad, síndrome, afección o trastorno o el desarrollo de la enfermedad, afección, síndrome o trastorno.

El término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad, afección, síndrome o trastorno, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad, afección, síndrome o trastorno (es decir, ralentizar, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de esta). En otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico que incluye aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En una realización adicional, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad, afección, síndrome o trastorno ya sea físicamente (*p. ej.*, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (*p. ej.*, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En otra realización más, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar el inicio o desarrollo o evolución de la enfermedad, afección, síndrome o trastorno.

Los compuestos de la presente invención son útiles en los métodos para tratar o mejorar una enfermedad, un síndrome, una afección o un trastorno que se ve afectado por la inhibición de MALT1. Tales métodos comprenden, consisten en y/o consisten esencialmente en la administración a un sujeto, incluido un animal, un mamífero y un ser humano que necesite tal tratamiento, mejoría y/o prevención, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización de la presente invención se dirige a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para tratar una enfermedad o afección dependiente de MALT1 o mediada por MALT1 en un sujeto que lo necesite, que incluye un animal, un mamífero, y un ser humano que necesite tal tratamiento.

En otra realización, la enfermedad o afección dependiente de MALT1 o mediada por MALT1 se selecciona entre cánceres de origen hematopoyético o tumores sólidos tales como leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide, linfoma no hodgkiniano y otros linfomas de linfocitos B.

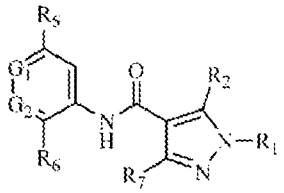
En particular, los compuestos de fórmula (I), o un enantiómero, diastereómero, solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable de los mismos son útiles para tratar o mejorar enfermedades, síndromes, afecciones o

trastornos tales como linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG), linfoma de células del manto (LCM), linfoma folicular (LF) y linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (LTLAM).

Más particularmente, los compuestos de fórmula (I), o un enantiómero, diastereómero, solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable de los mismos, son útiles para tratar o mejorar el linfoma difuso de células B grandes (LDLBG), el linfoma de células del manto (LCM), el linfoma folicular (LF) y linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (LTLAM), que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o un enantiómero, diastereómero, solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento.

Además, los compuestos de fórmula (I), o un enantiómero, diastereómero, solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable de los mismos, son útiles para tratar o mejorar una enfermedad, síndrome, trastorno o afección inmunitario seleccionado del grupo que consiste en artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (APs), psoriasis (Pso), colitis ulcerosa (CU), enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico (LES), asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Las realizaciones de la presente invención incluyen un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

en donde

AA) R_1 es

i) naftalen-1-ilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente fluoro o amino; o

ii) un heteroarilo de nueve a diez miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; de tal manera que no más de un heteroátomo es O o S; en donde dicho heteroarilo de ii) se sustituye opcionalmente de forma independiente con uno o dos sustituyentes seleccionados de deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, trifluorometilo, metoximetilo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, hidroxi, metoxi, fluoro, cloro, bromo, ciano, amino, metilamino, 4-oxotetrahidrofuran-2-ilo, 5-oxopirrolidin-2-ilo, 1,4-dioxanilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, oxo, N-(metil)formamidometilo, tetrahidrofuran-2-ilo, 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 3-hidroxiazetidinilo, azetidin-3-ilo o azetidin-2-ilo;

BB) R_1 es

i) naftalen-1-ilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente fluoro o amino; o

ii) un heteroarilo de nueve a diez miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; de tal manera que no más de un heteroátomo es O o S; en donde dicho heteroarilo de ii) se sustituye opcionalmente de forma independiente con uno o dos sustituyentes seleccionados de deuterio, metilo, difluorometilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, hidroxi, fluoro, ciano, amino, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, oxo, tetrahidrofuran-2-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 3-hidroxiazetidinilo, azetidin-3-ilo o azetidin-2-ilo;

CC) R_1 es

i) naftalen-1-ilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente amino o fluoro; o

ii) un heteroarilo de nueve a diez miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; de tal manera que no más de un heteroátomo es O o S; en donde dicho heteroarilo de ii) se sustituye opcionalmente de forma independiente con uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroximetilo, 1-hidroxietilo, hidroxi, fluoro, ciano, amino u oxo;

DD) R_1 es

i) naftalen-1-ilo, 4-amino-naftalen-1-ilo, 4-fluoronaftalen-1-ilo o 5-fluoronaftalen-1-ilo;o

ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-8-ilo, quinolin-7-ilo, cinnolin-4-ilo, imidazo[1,2-a] pirazin-8-ilo, ftalazin-1-ilo, naftiridin-5-ilo, tieno[3,2-

c]piridin-4-ilo, furo[3,2-c]piridin-4-ilo, furo[2,3-c]piridin-7-ilo, quinoxalin-5-ilo, 1H-indazolilo, furo[3,2-b]piridin-7-ilo, pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, 1-aminoisoquinolin-4-ilo, 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-ilo, benzo[d]tiazol-7-ilo, 1-hidroxiisoquinolin-5-ilo, benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-ilo, tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo, tieno[3,2-b]piridin-7-ilo, 2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-ilo, 1-amino-8-fluoroisoquinolin-4-ilo, 8-fluoroisoquinolin-4-ilo, 1-cianoisoquinolin-5-ilo, pirrolo[2,1-fl[1,2,4]triazin-4-ilo, 7-(1-hidroxietil)tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, tieno[2,3-c]piridin-7-ilo, 1,7-naftiridin-5-ilo, pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 1-aminocarbonil-isoquinolin-4-ilo, benzo[d] tiazol-4-ilo, 8-fluoro-1-hidroxiisoquinolin-4-ilo, tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilo, 8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 3-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 1-oxo-quinolin-4-ilo, 8-aminoquinolin-5-ilo, benzo[d]oxazol-4-ilo, 3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-ilo, 1-(hidroximetil)isoquinolin-4-ilo, (3R-hidroxipirrolidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, (1-hidroxietil)isoquinolin-4-ilo, 2-(difluorometil)quinolin-4-ilo, 8-fluoroquinolin-5-ilo, 1-hidroxiisoquinolin-4-ilo, 1-(tetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-ilo, 7-(difluorometil)tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, 1-(1-hidroxietil)isoquinolin-4-ilo, 1-cianoisoquinolin-4-ilo, 1-(1(R)-hidroxietil)isoquinolin-4-ilo, quinazolin-4-ilo, 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilo, 6-N-oxido-tieno [2,3-c]piridin-4-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, furo[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 2-fluoroquinolin-5-ilo, benzo[d]isotiazol-3-ilo, 7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo, 1-(hidroxietil)quinolin-4-ilo, 1-(metoximetil)isoquinolin-4-ilo, 1-fluoroisoquinolin-4-ilo, 1-(difluorometil)isoquinolin-4-ilo, 8-fluoroquinolin-4-ilo, 1-(tetrahidrofuran-2(R)-il)isoquinolin-4-ilo, 2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilo, 1-(4-oxotetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-ilo, 2-(aminocarbonil)quinolin-4-ilo, 1H-indazol-7-ilo, 1-(1,4-dioxan-2-il)isoquinolin-4-ilo, 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 1-cloroisoquinolin-4-ilo, 2-cianoquinolin-4-ilo, 8-fluoro-1-(metilamino)isoquinolin-4-ilo, benzo[d]isoxazol-3-ilo, 2-aminobenzo[d]tiazol-7-ilo, 1,7-naftiridin-4-ilo, imidazo[1,2-a]pirazin-5-ilo, (N-(metil)formamido)metil)isoquinolin-4-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilo, 2-metilbenzo[d] oxazol-7-ilo, 1,5-naftiridin-4-ilo, 5-oxopirrolidin-2-ilisoquinolin-4-ilo, 1-metil-1H-indazol-3-ilo, 1-(1,1-difluoroetil)isoquinolin-4-ilo, 1-(1(*S)-hidroxietil)isoquinolin-4-ilo, 1-(metilamino)isoquinolin-4-ilo, 4-fluoroisoquinolin-1-ilo, 1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ilo, 5-fluoroquinolin-8-ilo, 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 2-metilfuro[3,2-b]piridin-7-ilo, 8- (difluorometil)quinolin-5-ilo, 1-(4-oxotetrahidrofuran-2R-il)isoquinolin-4-ilo, 1-(dimetilamino)isoquinolin-4-ilo, 1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-ilo, 2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilo, 2-metoxiquinolin-4-ilo, imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ilo, 2-(difluorometil)tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, 1-(1-etoxietilo)isoquinolin-4-ilo, 2-(azetidin-2-il)quinolin-4-ilo, 2-metilbenzo[d]tiazol-7-ilo, 2-acetilquinolin-4-ilo, 1-(metiltio)isoquinolin-4-ilo, 2-aminoquinolin-5-ilo, 1-metoxiisoquinolin-5-ilo, imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilo, 1-(pirrolidin-2-il)isoquinolin-4-ilo, 4-(difluorometil)quinolin-5-ilo, 1-acetilisoquinolin-5-ilo, 1-(azetidin-2-il)isoquinolin-4-ilo, 1-etoxiisoquinolin-4-ilo, 1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilo, 1-aminoisoquinolin-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-4-ilo, 2-aminoquinolin-4-ilo, 2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilo, 1-(azetidin-3-il)isoquinolin-4-ilo, 2-metiltieno[3,2-b]piridin-7-ilo, benzo[d][1,2,3]tiadiazol-4-ilo, 1-(1(S)-hidroxietil)isoquinolin-5-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-8-ilo, 2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-ilo, 2-(tetrahidrofuran-2-il)quinolin-5-ilo, 1-(1(R)-hidroxietil)isoquinolin-5-ilo, 1,6-naftiridin-4-ilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo, 2-aminocarbonil-quinolin-5-ilo, 2-cloroquinolin-5-ilo, 2-cloroquinolin-4-ilo, 2-cianoquinolin-5-ilo, 2-metoxiquinolin-5-ilo, 2-metilbenzo[d]oxazol-4-ilo, 2-(difluorometil)quinolin-5-ilo, 2-(azetidin-2-il)quinolin-5-ilo, 1-(azetidin-2-il)isoquinolin-5-ilo, 1,5-bis(tetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-ilo, 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo, 2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo, 1-(3-hidroxiazetidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, 8-fluoro-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, (R)-8-fluoro-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, (S)-8-fluoro-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, 8-(3-hidroxiazetidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 7-(3-hidroxiazetidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo, 1-(3-hidroxiazetidin-1-il)isoquinolin-5-ilo y 1-(1-t-butoxicarbonilazetidin-2-il)isoquinolin-5-ilo;

EE) R_1 es

i) naftalen-1-ilo o 4-fluoronaftalen-1-ilo, 4-amino-naftalen-1-ilo o 5-fluoronaftalen-1-ilo;o

ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en tieno[3,2-c]piridin-4-ilo, isoquinolin-4-ilo, 8-fluoroquinolin-4-ilo, furo[3,2-c]piridin-4-ilo, quinolin-5-ilo, furo[2,3-c]piridin-7-ilo, benzofuran-4-ilo 1,7-naftiridin-5-ilo, pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 1-aminocarbonil-isoquinolin-4-ilo, pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ilo, benzo[d]tiazol-4-ilo, 8-fluoro-1-hidroxiisoquinolin-4-ilo, tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilo, 8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 3-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 1-aminoisoquinolin-4-ilo, 1-oxo-quinolin-4-ilo, 8-aminoquinolin-5-ilo, benzo[d]oxazol-4-ilo, 3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-ilo, 1-(hidroximetil)isoquinolin-4-ilo, (3R-hidroxipirrolidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, (1-hidroxietil)isoquinolin-4-ilo, 8-fluoroisoquinolin-4-ilo, 2-(difluorometil)quinolin-4-ilo, 8-fluoroquinolin-5-ilo, 1-hidroxiisoquinolin-4-ilo, benzo[d]tiazol-4-ilo, 1-aminoisoquinolin-4-ilo, 1-(tetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-ilo, 7-(difluorometil)tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, 1-(1-hidroxietil)isoquinolin-4-ilo, 1-cianoisoquinolin-4-ilo, 1-(1(R)-hidroxietil)isoquinolin-4-ilo, quinazolin-4-ilo, 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-ilo, 6-N-oxido-tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, furo[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 2-fluoroquinolin-5-ilo, isoquinolin-5-ilo, benzo[d]isotiazol-3-ilo, 7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo, 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo, 2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo, 1-(3-hidroxiazetidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, 8-fluoro-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, (R)-8-fluoro-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, (S)-8-fluoro-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, 8-(3-hidroxiazetidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 7-(3-hidroxiazetidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo, 1-(3-hidroxiazetidin-1-il)isoquinolin-5-ilo y 1-(hidroxietil)quinolin-4-ilo;

FF) R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, isopropilo, ciano, bromo, cloro y trifluorometilo;

GG) R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, isopropilo, ciano y trifluorometilo;

HH) R_2 es trifluorometilo;

II) R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, ciano, metilcarbonilo, metiltio, metilsulfinilo, metanosulfonilo y cloro; o, cuando G_1 es N, R_3 se selecciona además de alcoxicarbonilo C_{1-4};

JJ) R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, ciano y cloro;

KK) G_2 es N o C(R_3), en donde R_3 es cloro;

LL) G_2 es N;

MM) R_4 se selecciona del grupo que consiste en

i) hidrógeno, cuando G_2 es N;

ii) alcoxi C_{1-4};

iii) ciano;

iv) ciclopropiloxi;

v) carboxi;

vi) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en triazolilo, oxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo y 2-aminopirimidin-4-ilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, carboxi, metoxicarbonilo, hidroximetilo, aminocarbonilo, (dimetilamino)metilo, amino, metoximetilo, trifluorometilo, amino(alquilo C_{2-4})amino y ciano;

vii) 1-metil-piperidin-4-iloxi;

viii) 4-metil-piperazin-1-ilcarbonilo;

ix) (4-aminobutil)aminocarbonilo;

x) (4-amino)butoxi;

xi) metoxicarbonilo;

xii) 5-cloro-6-(metoxicarbonil)piridin-3-ilaminocarbonilo;

xiii) 1,1-dioxo-isotiazolidin-2-ilo;y

xiv) morfolin-4-ilcarbonilo;

NN) R_4 se selecciona del grupo que consiste en

i) hidrógeno, cuando G_2 es N;

ii) alcoxi C_{1-4};

iii) ciano;

iv) ciclopropiloxi;

v) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en triazolilo, oxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo e imidazolilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, carboxi, metoxicarbonilo, hidroximetilo, aminocarbonilo, (dimetilamino)metilo y amino, metoximetilo;

vi) (4-amino)butoxi;

vii) metoxicarbonilo;

viii) 5-cloro-6-(metoxicarbonil)piridin-3-ilaminocarbonilo;y

ix) 1,1-dioxo-isotiazolidin-2-ilo;

OO) R_4 se selecciona del grupo que consiste en

i) metoxi;

ii) un heteroarilo seleccionado independientemente del grupo que consiste en 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-carboxi-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, 4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4- hidroximetil)-1H-pirazol-1-ilo, 4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-((dimetilamino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-metoxicarbonil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-aminocarbonil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo, 5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-ilo, 4-ciano-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 5-amino-1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 2H-1,2,3-triazol-4-ilo, 2H-tetrazol-5-ilo, 4-(aminometil)-1H-pirazol-1-ilo, 4-(metoximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo y 4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-ilo;

y

iii) metoxicarbonilo;

PP) R_4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-carboxi-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-ilo, 4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-((dimetilamino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-metoxicarbonil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-aminocarbonil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo y 1,3,4-oxadiazol-2-ilo;

QQ) R_5 es hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, ciano, metilo, etilo o trifluorometilo; o, R_4 y R_5 pueden tomarse juntos para formar 8-cloro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo u 8-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo;

RR) R_5 es hidrógeno, cloro, bromo, ciano o trifluorometilo; o, R_4 y R_5 pueden tomarse juntos para formar 8-cloro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo u 8-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo;

SS) R_5 es hidrógeno, cloro, bromo o ciano;

TT) R_5 es hidrógeno, cloro o ciano;

UU) R_6 es hidrógeno o metilo;

VV) R_7 es hidrógeno;

y cualquier combinación de las realizaciones anteriores A) a VV), siempre que se entienda que se excluyan combinaciones en las que se combinarían diferentes realizaciones del mismo sustituyente; de tal manera que solo uno de G_1 y G_2 son N en cualquier caso; y siempre que un compuesto de fórmula (I) sea distinto de

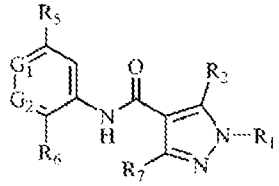
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, G_2 es N y R_5 es hidrógeno;

un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 1H-imidazol-1-ilo, G_2 es N y R_5 es cloro;

un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, G_2 es N y R_5 es hidrógeno; y un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en el que R_4 es hidrógeno, G_2 es N y R_5 es fluoro;

o un enantiómero, diastereómero, solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las realizaciones de la presente invención incluyen un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

en donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en

i) naftalen-1-ilo, 4-amino-naftalen-1-ilo o 4-fluoronaftalen-1-ilo, 5-fluoronaftalen-1-ilo;y

ii) un heteroarilo de nueve a diez miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; de tal manera que no más de un heteroátomo es O o S; en donde dicho heteroarilo de ii) se sustituye opcionalmente de forma independiente con uno o dos sustituyentes seleccionados de deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, trifluorometilo, metoximetilo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, hidroxi, metoxi, fluoro, cloro, bromo, ciano, amino, metilamino, 4-oxotetrahidrofuran-2-ilo, 5-oxopirrolidin-2-ilo, 1,4-dioxanilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, oxo, N-(metil)formamidometilo, tetrahidrofuran-2-ilo, 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 3-hidroxiazetidinilo, azetidin-3-ilo o azetidin-2-ilo;

R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, isopropilo, ciano, bromo, cloro y trifluorometilo;

G_1 es N o $C(R_4)$;

G_2 es N o $C(R_3)$; de modo que solo uno de G_1 y G_2 es N en cualquier caso;

R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, ciano, metilcarbonilo, metiltio, metilsulfinilo, metanosulfonilo y cloro; o, cuando G_1 es N, R_3 se selecciona además de alcoxicarbonilo C_{1-4};

R_4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en

i) hidrógeno, cuando G_2 es N;

ii) alcoxi C_{1-4};

iii) ciano;

iv) ciclopropiloxi;

v) carboxi;

vi) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en triazolilo, oxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo y 2-aminopirimidin-4-ilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, carboxi, metoxicarbonilo, hidroximetilo, aminocarbonilo, (dimetilamino)metilo, amino, metoximetilo, trifluorometilo, amino(alquilo C_{2-4})amino y ciano;

vii) 1-metil-piperidin-4-iloxi;

viii) 4-metil-piperazin-1-ilcarbonilo;

ix) (4-aminobutil)aminocarbonilo;

x) (4-amino)butoxi;

xi) metoxicarbonilo;

xii) 5-cloro-6-(metoxicarbonil)piridin-3-ilaminocarbonilo;

xiii) 1,1-dioxo-isotiazolidin-2-ilo;

y

xiv) morfolin-4-ilcarbonilo;

R_5 es hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, ciano, metilo, etilo o trifluorometilo; o R_4 y R_5 pueden tomarse juntos para formar 8-cloro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo u 8-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo;

R_6 es hidrógeno o metilo;

R_7 es hidrógeno;

y siempre que un compuesto de fórmula (I) sea distinto de

un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, G_2 es N y R_5 es hidrógeno;

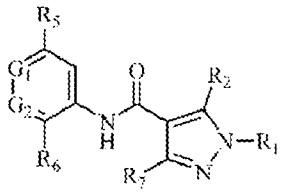
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 1H-imidazol-1-ilo, G_2 es N y R_5 es cloro;

un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, G_2 es N y R_5 es hidrógeno; y

un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es hidrógeno, G_2 es N y R_5 es fluoro;

o un enantiómero, diastereómero, solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las realizaciones de la presente invención incluyen un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

en donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en

i) naftalen-1-ilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente fluoro o amino; o

ii) un heteroarilo de nueve a diez miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; de tal manera que no más de un heteroátomo es O o S; en donde dicho heteroarilo de ii) se sustituye opcionalmente de forma independiente con uno o dos sustituyentes seleccionados de deuterio, metilo, difluorometilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, hidroxi, fluoro, ciano, amino, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, oxo, tetrahidrofuran-2-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 3-hidroxiazetidinilo, azetidin-3-ilo o azetidin-2-ilo;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en metilo, isopropilo, ciano y trifluorometilo;

G_1 es N o $C(R_4)$;

G_2 es N o $C(R_3)$; de modo que solo uno de G_1 y G_2 es N en cualquier caso;

R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, ciano y cloro;

R_4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en

i) hidrógeno cuando G_2 es N;

ii) alcoxi C_{1-4};

iii) ciano;

iv) ciclopropiloxi;

v) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en triazolilo, oxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo e imidazolilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, carboxi, metoxicarbonilo, hidroximetilo, aminocarbonilo, (dimetilamino)metilo y amino, metoximetilo;

vi) (4-amino)butoxi;

vii) metoxicarbonilo;

viii) 5-cloro-6-(metoxicarbonil)piridin-3-ilaminocarbonilo;y

ix) 1,1-dioxo-isotiazolidin-2-ilo;

R_5 es hidrógeno, cloro, bromo o ciano;

R_6 es hidrógeno o metilo;

R_7 es hidrógeno;

siempre que un compuesto de fórmula (I) sea distinto de

un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, G_2 es N y R_5 es hidrógeno;

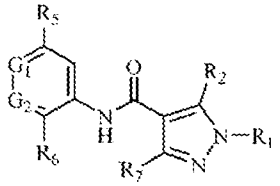
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 1H-imidazol-1-ilo, G_2 es N y R_5 es cloro;

un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, G_2 es N y R_5 es hidrógeno; y

un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es hidrógeno, G_2 es N y R_5 es fluoro;

o un enantiómero, diastereómero, solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las realizaciones de la presente invención incluyen un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

en donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en

i) naftalen-1-ilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente fluoro o amino; y

ii) un heteroarilo de nueve a diez miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; de tal manera que no más de un heteroátomo es O o S; en donde dicho heteroarilo de ii) se sustituye opcionalmente de forma independiente con uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroximetilo, 1-hidroxietilo, hidroxi, fluoro, ciano, amino, oxo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 3-hidroxiazetidinilo, azetidin-3-ilo o azetidin-2-ilo;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en metilo, isopropilo, ciano y trifluorometilo;

G_1 es N o $C(R_4)$;

G_2 es N o $C(R_3)$; de modo que solo uno de G_1 y G_2 es N en cualquier caso;

R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, ciano y cloro;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en

i) metoxi;

ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-carboxi-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, 4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-ilo, 4-((dimetilamino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-metoxicarbonil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-aminocarbonil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo, 5-amino-1-

metil-1H-pirazol-3-ilo, 4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-ilo, 4-ciano-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 5- amino-1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 2H-1,2,3-triazol-4-ilo, 2H-tetrazol-5-ilo, 4-(aminometil)-1H-pirazol-1-ilo, 4-(metoximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo y 4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-ilo;y

iii) metoxicarbonilo;

R_5 es hidrógeno, cloro o ciano;

R_6 es hidrógeno o metilo;

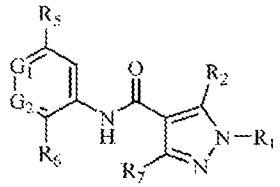
R_7 es hidrógeno;

siempre que un compuesto de fórmula (I) sea distinto de:

un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, G_2 es N y R_5 es hidrógeno;

o un enantiómero, diastereómero, solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las realizaciones de la presente invención incluyen un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

en donde

R_1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en

i) naftalen-1-ilo, 4-amino-naftalen-1-ilo, 4-fluoronaftalen-1-ilo o 5-fluoronaftalen-1-ilo;

y

ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-8-ilo, quinolin-7-ilo, cinnolin-4-ilo, imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilo, ftalazin-1-ilo, naftiridin-5-ilo, tieno[3,2-c]piridin-4-ilo, furo[3,2-c]piridin-4-ilo, furo[2,3-c]piridin-7-ilo, quinoxalin-5-ilo, 1H-indazolilo, furo[3,2-b]piridin-7-ilo, pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, 1-aminoisoquinolin-4-ilo, 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-ilo, benzo[d]tiazol-7-ilo, 1-hidroxiisoquinolin-5-ilo, benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-ilo, tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo, tieno[3,2-b]piridin-7-ilo, 2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-ilo, 1-amino-8-fluoroisoquinolin-4-ilo, 8-fluoroisoquinolin-4-ilo, 1-cianoisoquinolin-5-ilo, pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilo, 7-(1-hidroxietil)tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, tieno[2,3-c]piridin-7-ilo, 1,7-naftiridin-5-ilo, pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 1-aminocarbonil-isoquinolin-4-ilo, benzo[d]tiazol-4-ilo, 8-fluoro-1-hidroxiisoquinolin-4-ilo, tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilo, 8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 3-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 1-oxo-quinolin-4-ilo, 8-aminoquinolin-5-ilo, benzo[d]oxazol-4-ilo, 3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-ilo, 1-(hidroximetil)isoquinolin-4-ilo, (3R -hidroxipirrolidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, (1-hidroxietil)isoquinolin-4-ilo, 2-(difluorometil)quinolin-4-ilo, 8-fluoroquinolin-5-ilo, 1-hidroxiisoquinolin-4-ilo, 1-(tetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-ilo, 7-(difluorometil)tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, 1-(hidroxietil)isoquinolin-4-ilo, 1-cianoisoquinolin-4-ilo, 1-(1(R)-hidroxietil)isoquinolin-4-ilo, quinazolin-4-ilo, 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilo, 6-N-óxido-tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, furo[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 2-fluoroquinolin-5-ilo, benzo[d] isotiazol-3-ilo, 7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo, 1-(hidroxietil)quinolin-4-ilo, 1-(metoximetil)isoquinolin-4-ilo, 1-fluoroisoquinolin-4-ilo, 1-(difluorometil)isoquinolin-4-ilo, 8-fluoroquinolin-4-ilo, 8-fluoroquinolin-5-ilo, 1-(tetrahidrofuran-2(R)-il)isoquinolin-4-ilo, 2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilo, 1-(4-oxotetrahidrofuran-2- il)isoquinolin-4-ilo, 2-(aminocarbonil)quinolin-4-ilo, 1H-indazol-7-ilo, 1-(1,4-dioxan-2-il)isoquinolin-4-ilo, 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 1-cloroisoquinolin-4-ilo, 2-cianoquinolin-4-ilo, 8-fluoro-1-(metilamino)isoquinolin-4-ilo, benzo[d]isoxazol-3-ilo, 2-aminobenzo[d]tiazol-7-ilo, 1,7-naftiridin-4-ilo, imidazo[1,2-a]pirazin-5-ilo, (N-(metil)formamido)metil)isoquinolin-4-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilo, 2-metilbenzo[d]oxazol-7-ilo, 1,5-naftiridin-4-ilo, 5-oxopirrolidin-2-ilisoquinolin-4-ilo, 1-metil-1H-indazol-3-ilo, 1-(1,1-difluoroetil)isoquinolin-4 -ilo, 1-(1(^{x}S)-hidroxietil)isoquinolin-4-ilo, 1-(metilamino)isoquinolin-4-ilo, 4-fluoroisoquinolin-1-ilo, 1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ilo, 5-fluoroquinolin-8-ilo, 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 2-metilfuro[3,2-b]piridin-7-ilo, 8-(difluorometil)quinolin-5-ilo, 1-(4-oxotetrahidrofuran-2R-il)isoquinolin-4-ilo, 1-(dimetilamino)isoquinolin-4-ilo, 1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-ilo, 2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilo, 2-metoxiquinolin-4-ilo, imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ilo, 2-(difluorometil)tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, 1-(1-etoxietil)isoquinolin-4-ilo, 2-(azetidin-2-il)quinolin-4-ilo, 2-

metilbenzo[d]tiazol-7-ilo, 2-acetilquinolin-4-ilo, 1-(metiltio)isoquinolin-4-ilo, 2-aminoquinolin-5-ilo, 1-metoxiisoquinolin-5-ilo, imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilo, 1-(pirrolidin-2-il)isoquinolin-4-ilo, 4-(difluorometil)quinolin-5-ilo, 1-acetilisoquinolin-5-ilo, 1-(azetidin-2-il)isoquinolin-4-ilo, 1-etoxiisoquinolin-4-ilo, 1-metil-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-4-ilo, 1-aminoisoquinolin-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-4-ilo, 2-aminoquinolin-4-ilo, 2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilo, 1-(azetidin-3-ilo)isoquinolin-4-ilo, 2-metiltieno[3,2-b]piridin-7-ilo, benzo[d][1,2,3]tiadiazol-4-ilo, 1-(1(S)-hidroxietil)isoquinolin-5-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-8-ilo, 2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-ilo, 2-(tetrahidrofuran-2-il)quinolin-5-ilo, 1-(1(R)-hidroxietil)isoquinolin-5-ilo, 1,6-naftiridin-4-ilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo, 2-aminocarbonil-quinolin-5-ilo, 2-cloroquinolin-5-ilo, 2-cloroquinolin-4-ilo, 2-cianoquinolin-5-ilo, 2-metoxiquinolin-5-ilo, 2-metilbenzo[d]oxazol-4-ilo, 2-(difluorometil)quinolin-5-ilo, 2-(azetidin-2-il)quinolin-5-ilo, 1-(azetidin-2-il)isoquinolin-5-ilo, 1,5-bis(tetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-ilo, 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo, 2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo, 1-(3-hidroxiazetidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, 8-fluoro-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, (R) -8-fluoro-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, (S)-8-fluoro-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, 8-(3-hidroxiazetidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 7-(3-hidroxiazetidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo, 1-(3-hidroxiazetidin-1-il)isoquinolin-5-ilo y 1-(1-t-butoxicarbonilazetidin-2-il)isoquinolin-5-ilo;

R_2 es trifluorometilo;

G_1 es N o C(R_4);

G_2 es N o C(R_3); de modo que solo uno de G_1 y G_2 es N en cualquier caso;

R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, ciano y cloro;

R_4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-carboxi-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-ilo, 4-((dimetilamino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-metoxicarbonil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-aminocarbonil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo y 1,3,4-oxadiazol-2-ilo;

R_5 es hidrógeno, cloro, bromo o ciano;

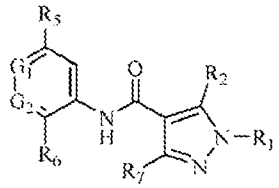
R_6 es hidrógeno o metilo;

R_7 es hidrógeno;

siempre que un compuesto de fórmula (I) sea distinto de un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es C(R_4) en donde R_4 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, G_2 es N y R_5 es hidrógeno;

o un enantiómero, diastereómero, solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las realizaciones de la presente invención incluyen un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

en donde

R_1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en

i) naftalen-1-ilo, 4-amino-naftalen-1-ilo, 4-fluoronaftalen-1-ilo o 5-fluoronaftalen-1-ilo;

y

ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en tieno[3,2-c] piridin-4-ilo, isoquinolin-4-ilo, 8-fluoroquinolin-4-ilo, furo [3,2-c] piridin-4-ilo, quinolin-5-ilo, furo [2,3-c] piridin-7-ilo, benzofuran-4-ilo 1,7-naftiridin-5-ilo, piridin-7-ilo, piridin-7-ilo-pirrolo [1,2-a] pirazin-1-ilo, imidazo [1,2-a] piridin-5-ilo, 1-aminocarbonil-isoquinolin-4-ilo, pirrolo [1,2-a] pirazin-1-ilo, benzo [d] tiazol-4-ilo, 8-fluoro-1-hidroxiisoquinolin-4-ilo, tieno [3,2-d] pirimidin-4-ilo, 8-fluoroimidazo[1,2-a] piridin-5-ilo, 3-metilimidazo [1,2-a] piridin-5-ilo, 1-aminoisoquinolin-4-ilo, 1-oxo-quinolin-4-ilo, 8-aminoquinolin-5-ilo , benzo [d] oxazol-4-ilo, 3-metiltieno [3,2-b] piridin-7-ilo, 1- (hidroximetil) isoquinolin-4-ilo, (3R-hidroxipirrolidin-1-il) isoquinolin-4-ilo, (1-hidroxietil) isoquinolin-4-ilo, 8-fluoroisoquinolin-4-ilo, 2- (difluorometilo) quinolin-4-ilo, 8-fluoroquinolin-5-ilo, 1-hidroxiisoquinolin-4-ilo, benzo [d] tiazol-4-ilo, 1-aminoisoquinolin-4-ilo, 1- (tetrahidrofuran-2-

il)isoquinolin-4-ilo, 7-(difluorometil)tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, 1-(1-hidroxietil)isoquinolin-4-ilo, 1-cianoisoquinolin-4-ilo, 1-(1(R)-hidroxietil)isoquinolin-4-ilo, quinazolin-4-ilo, 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-ilo, 6-N-óxido-1H-pirazol-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, furo[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 2-fluoroquinolin-5-ilo, isoquinolin-5-ilo, benzo[d]isotiazol-3-ilo, 7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo, 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo, 2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo, 1-(3-hidroxiazetidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, 8-fluoro-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, (R)-8-fluoro-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, (S)-8-fluoro-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, 8-(3-hidroxiazetidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 7-(3-hidroxiazetidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo, 1-(3-hidroxiazetidin-1-il)isoquinolin-5-ilo y 1-(hidroxietil)quinolin-4-ilo;

R_2 es trifluorometilo;

G_1 es N o C(R_4);

G_2 es N o C(R_3); de modo que solo uno de G_1 y G_2 es N en cualquier caso;

R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, ciano y cloro;

R_4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-carboxi-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-ilo, 4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-((dimetilamino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-metoxicarbonil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-aminocarbonil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo,1-metil-1H-pirazol-3-ilo y 1,3,4-oxadiazol-2-ilo;

R_5 es hidrógeno, cloro o ciano;

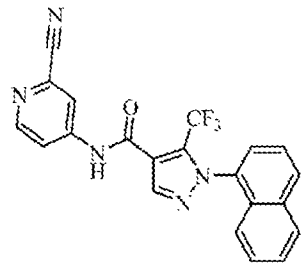
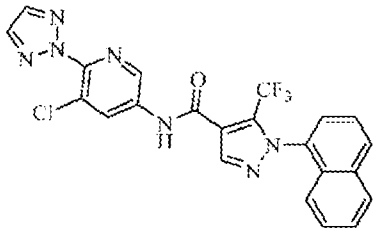
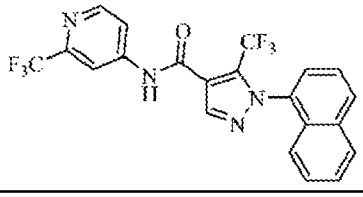
R_6 es hidrógeno o metilo;

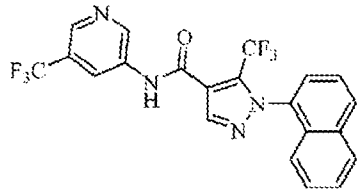
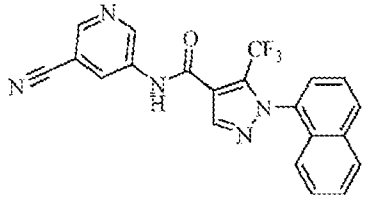
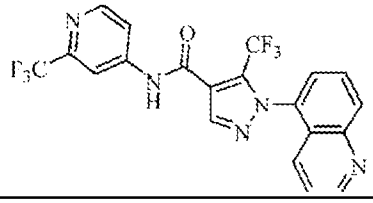
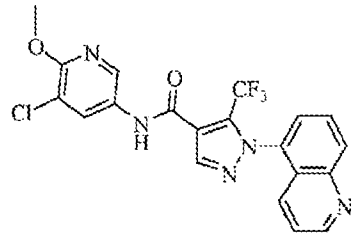
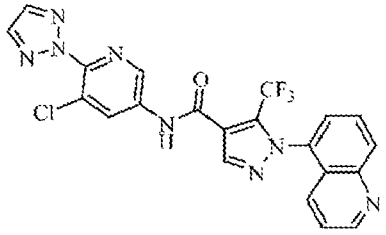
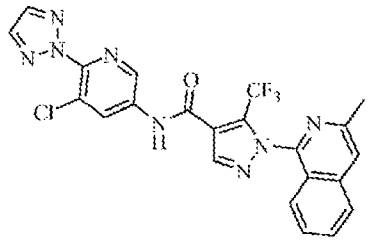
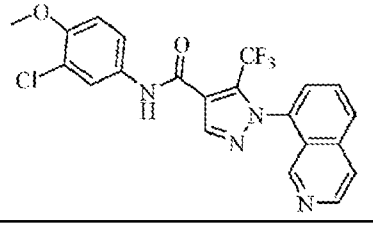
R_7 es hidrógeno;

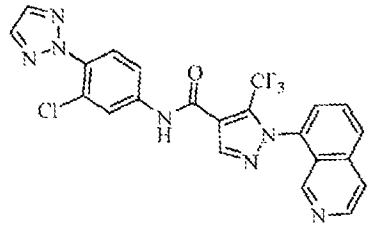
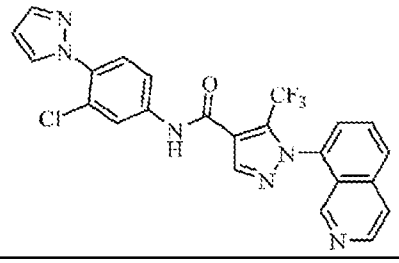
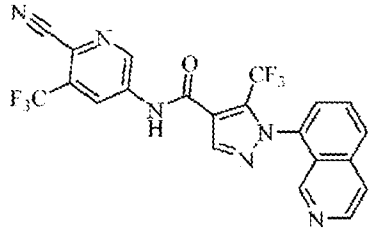
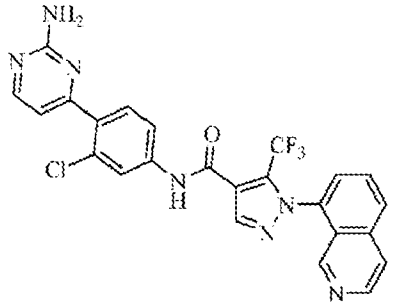
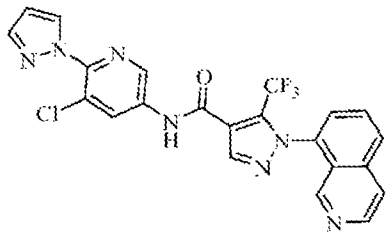
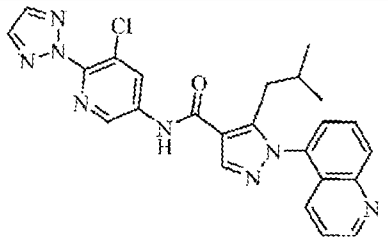
o un enantiómero, diastereómero, solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.

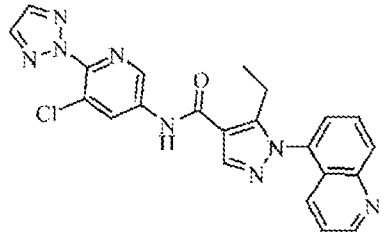
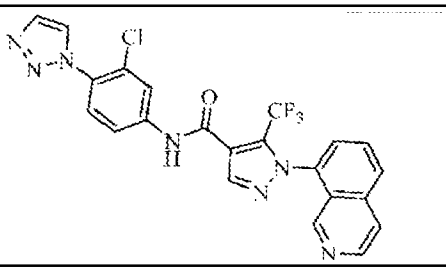
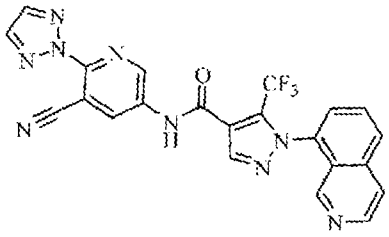
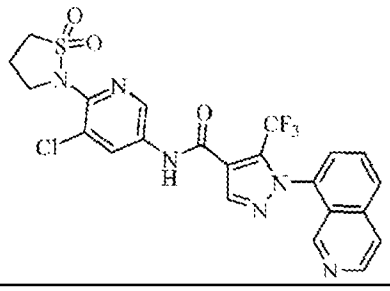
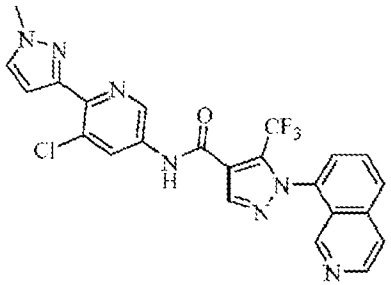
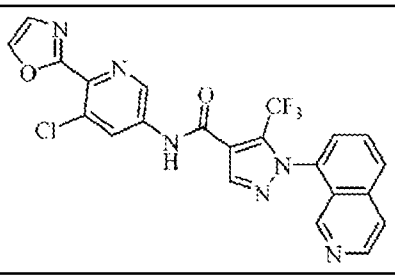
Las realizaciones adicionales de la presente invención incluyen compuestos como se definen en la presente memoria, o un enantiómero, diastereómero, solvato o una forma salina farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se ilustra en la lista de la Tabla 1, a continuación.

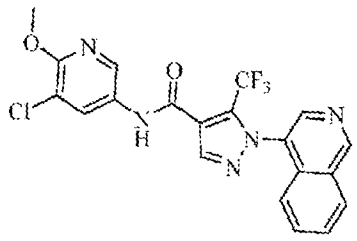
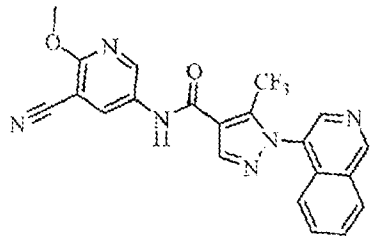
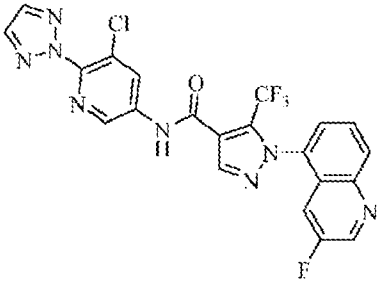
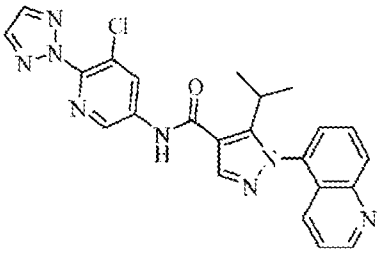
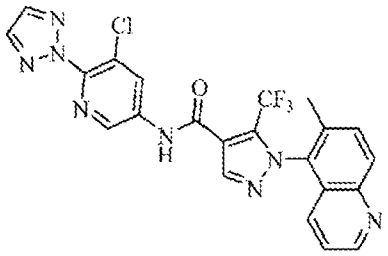
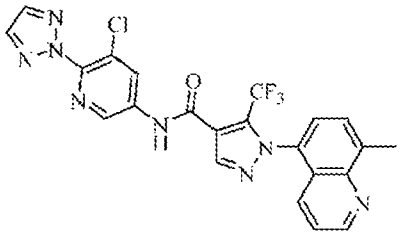
Tabla 1.

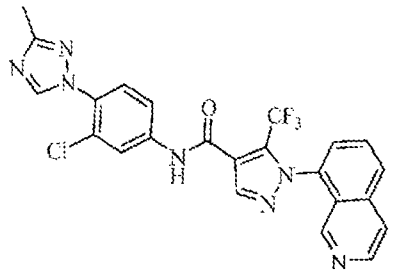
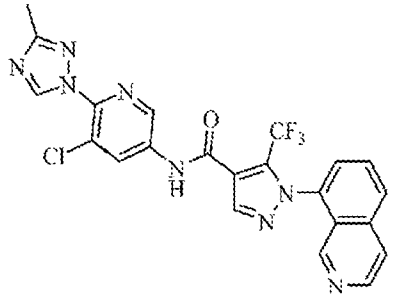
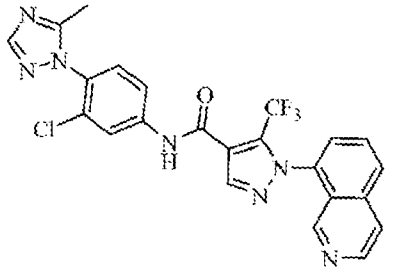
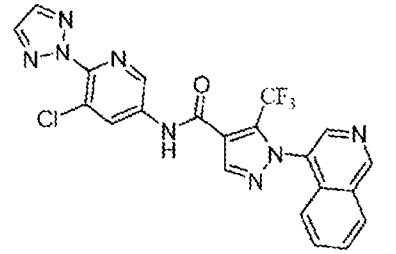
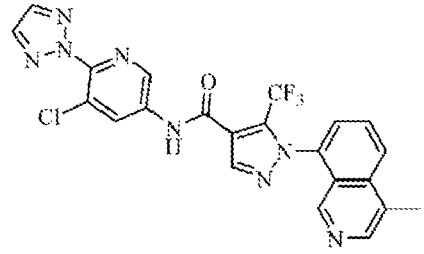
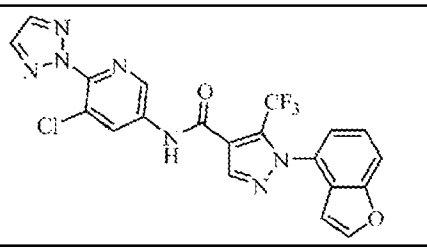
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	1	N-(2-cianopiridin-4-il)-1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	2	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	3	1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

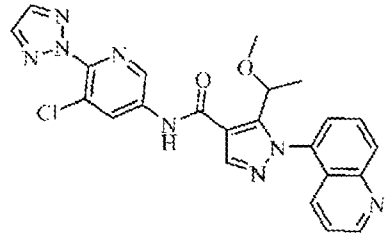
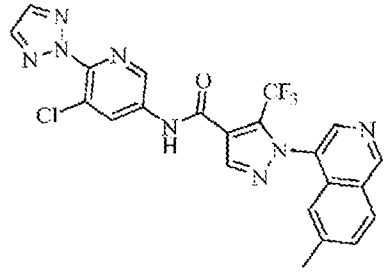
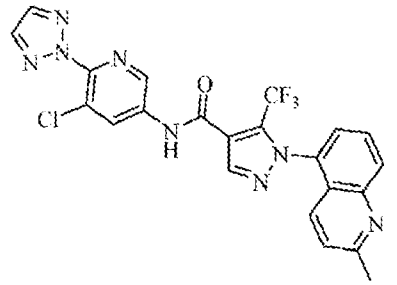
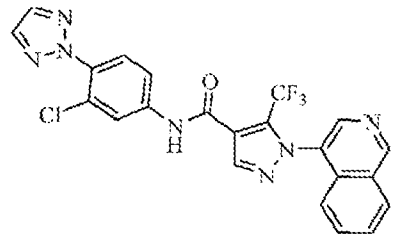
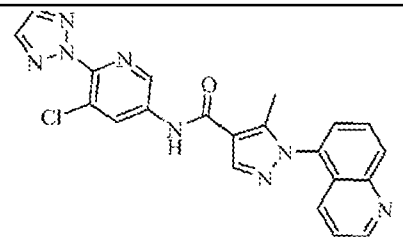
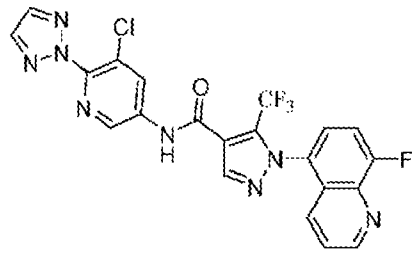
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**4**	1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**5**	N-(5-cianopiridin-3-il)-1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**6**	1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**7**	N-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**8**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**9**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metilisoquinolin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**10**	N-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

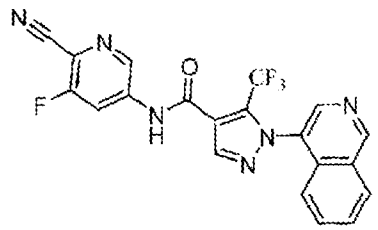
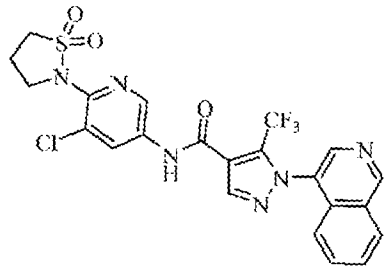
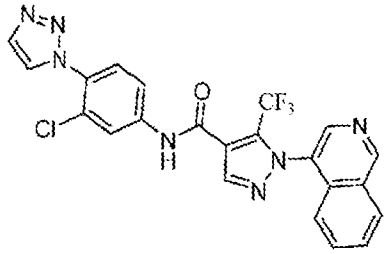
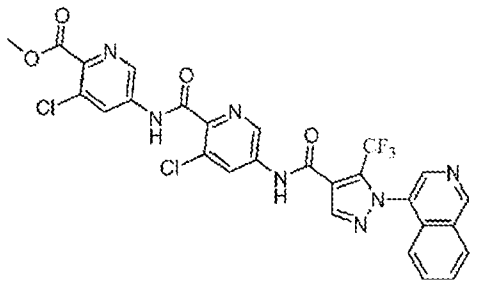
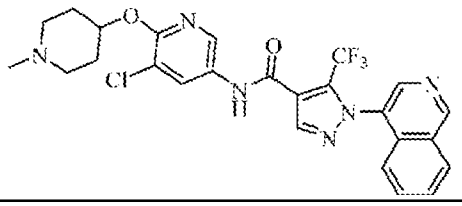
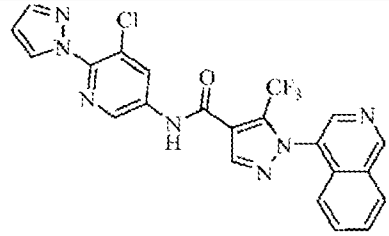
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	11	N-(3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	12	N-(3-cloro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	13	N-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	14	N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-3-clorofenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	15	N-(5-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	16	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-isobutil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

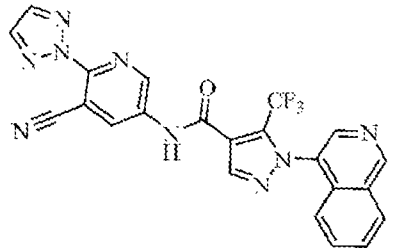
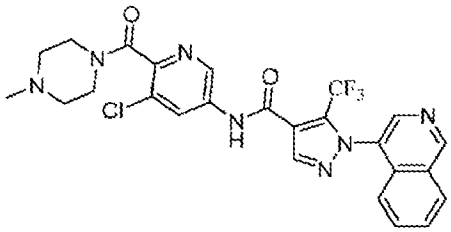
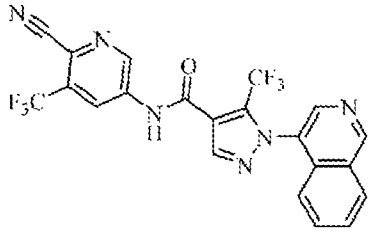
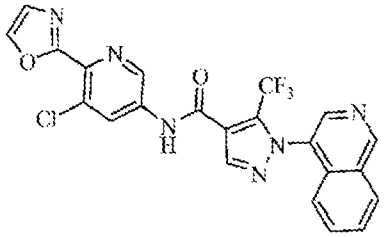
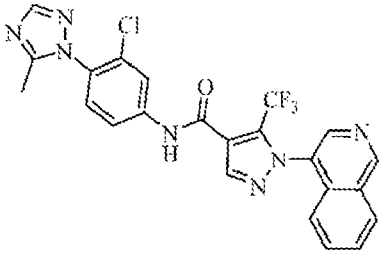
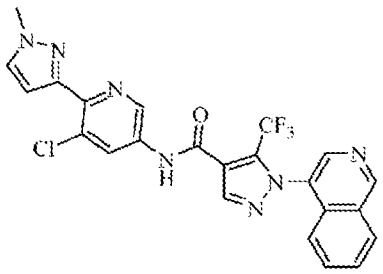
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**17**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-etil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**18**	N-(3-cloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**19**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**20**	N-(5-cloro-6-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**21**	N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**22**	N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

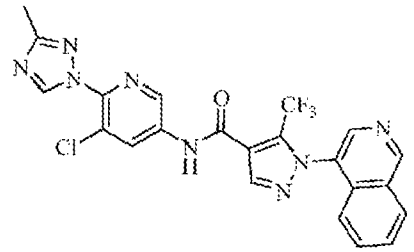
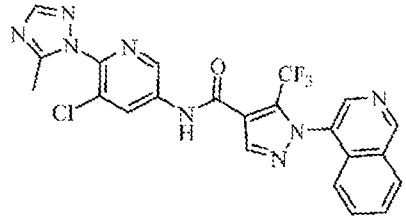
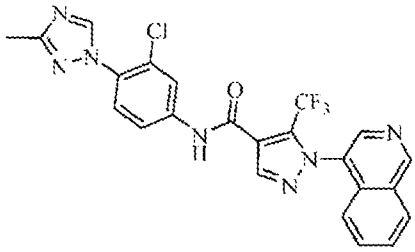
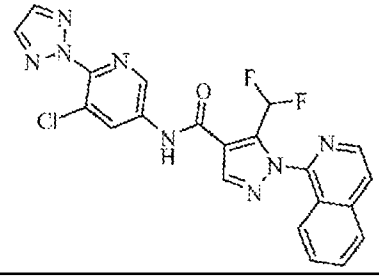
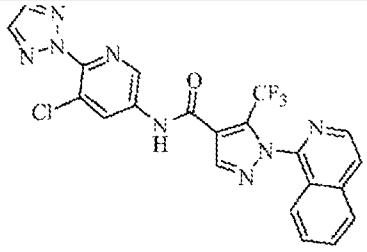
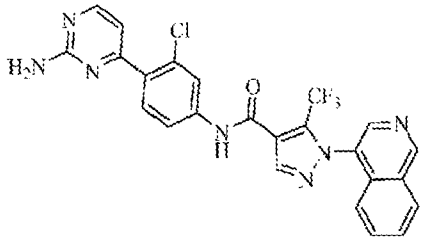
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**23**	N-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**24**	N-(5-ciano-6-metoxipiridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**25**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**26**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-isopropil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**27**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(6-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**28**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

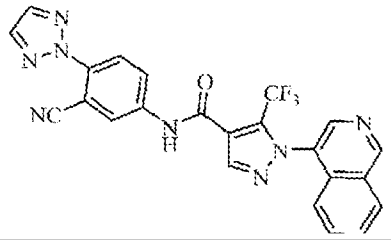
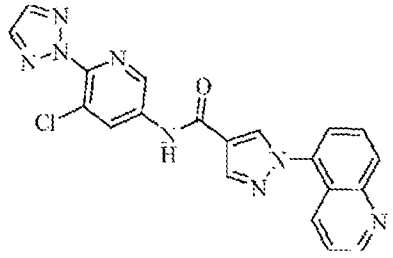
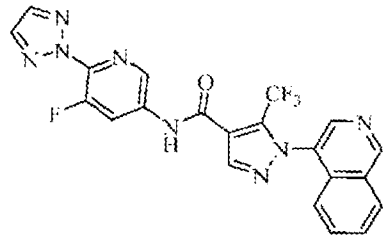
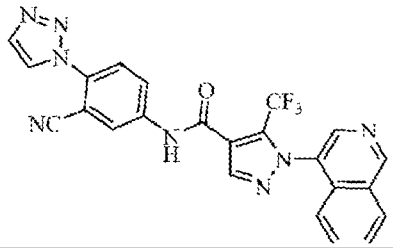
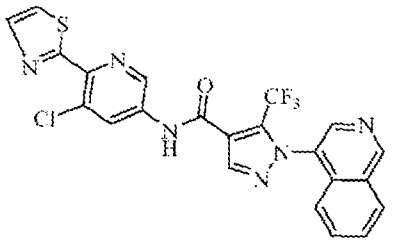
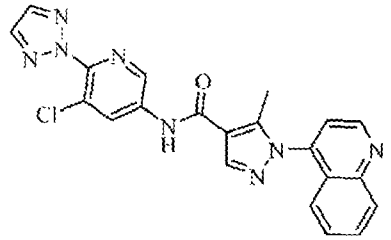
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**29**	N-(3-cloro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**30**	N-(5-cloro-6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**31**	N-(3-cloro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**32**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**33**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(4-metilisoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**34**	1-(benzofuran-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

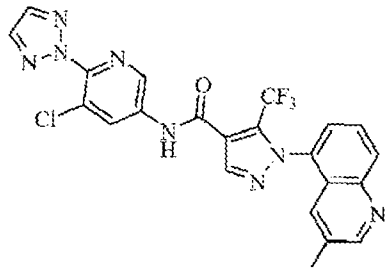
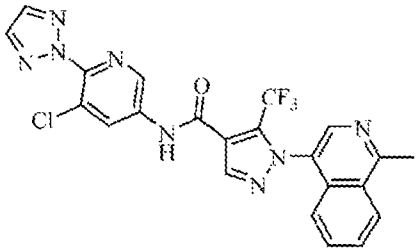
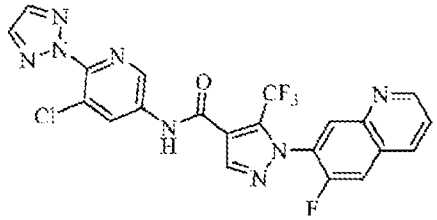
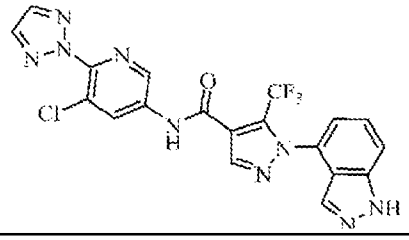
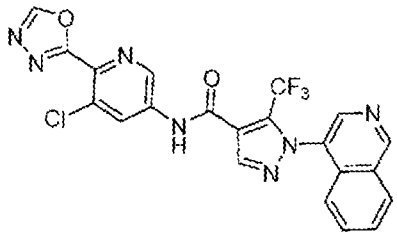
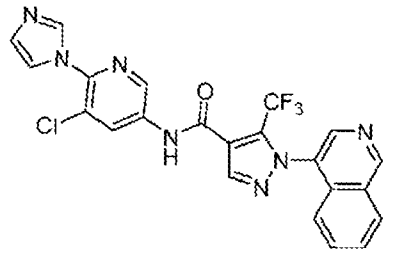
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**35**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(1-metoxietil)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**36**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(6-metilisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**37**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**38**	N-(3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**39**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**40**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

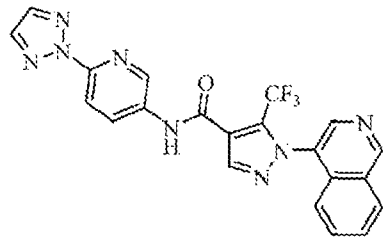
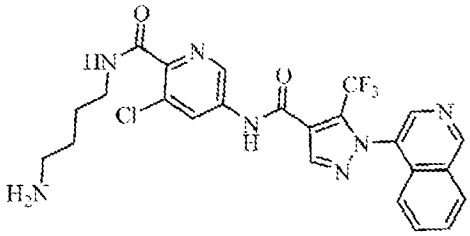
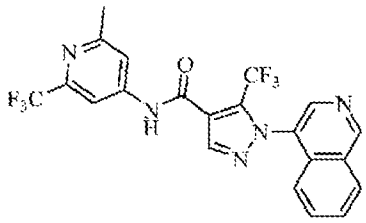
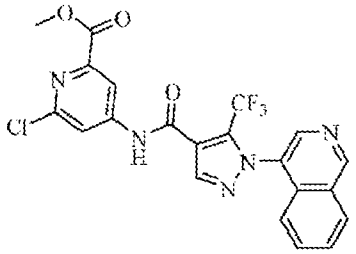
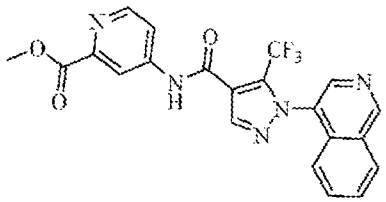
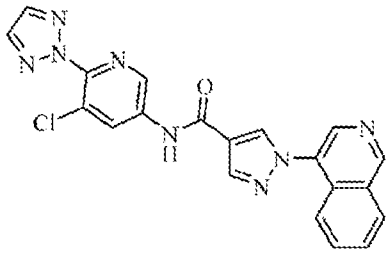
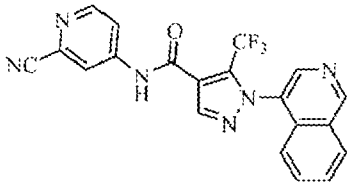
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	41	N-(6-ciano-5-fluoropiridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	42	N-(5-cloro-6-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	43	N-(3-cloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	44	3-cloro-5-(3-cloro-5-(1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinamido)picolinato de metilo
	45	N-(5-cloro-6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	46	N-(5-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

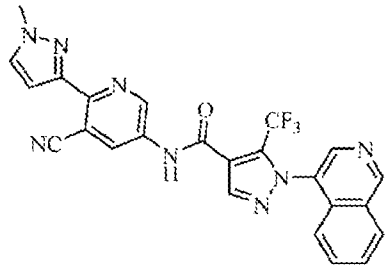
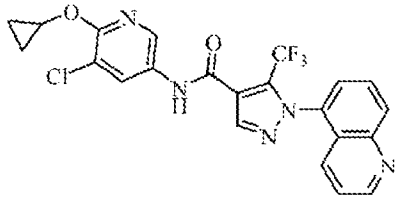
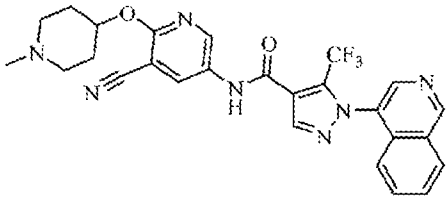
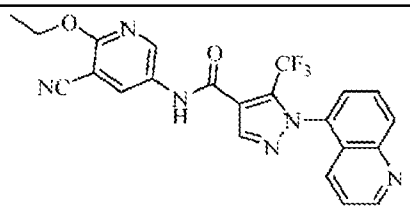
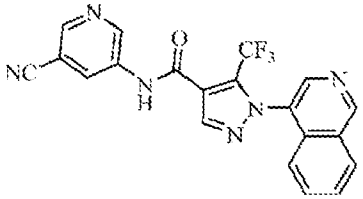
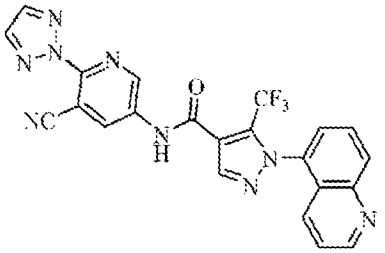
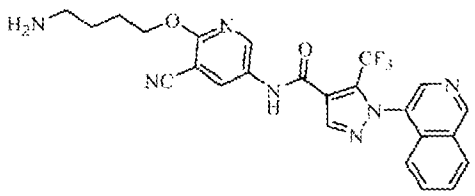
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**47**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**48**	N-(5-cloro-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**49**	N-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**50**	N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**51**	N-(3-cloro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**52**	N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

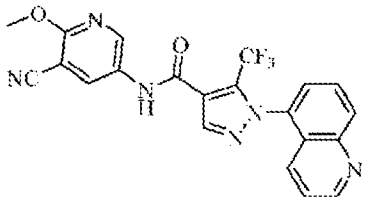
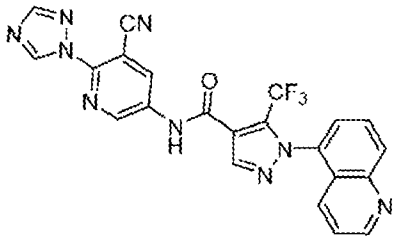
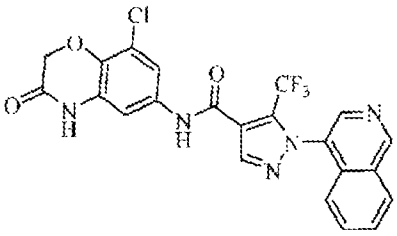
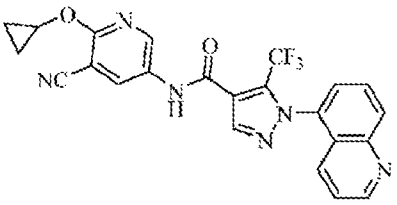
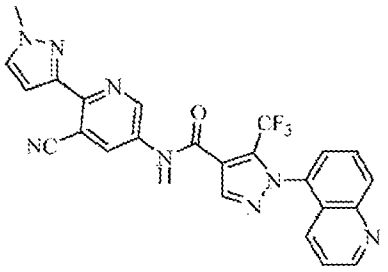
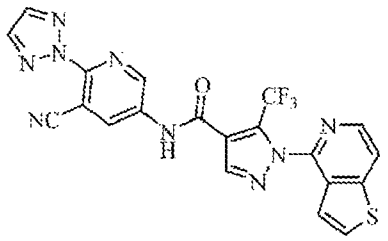
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**53**	N-(5-cloro-6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**54**	N-(5-cloro-6-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**55**	N-(3-cloro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**56**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1-(isoquinolin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**57**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**58**	N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-3-clorofenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

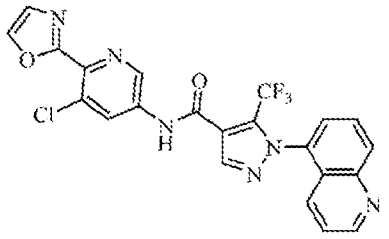
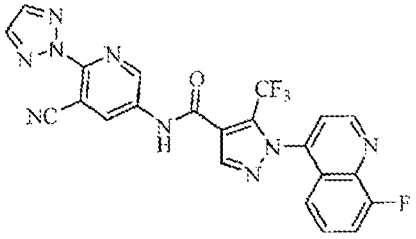
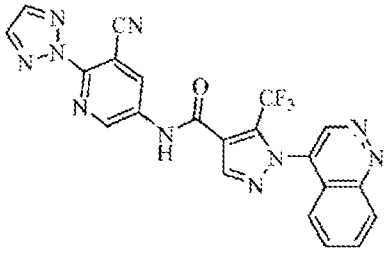
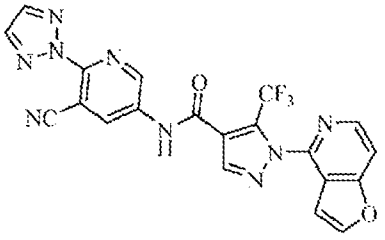
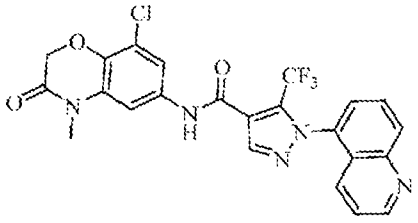
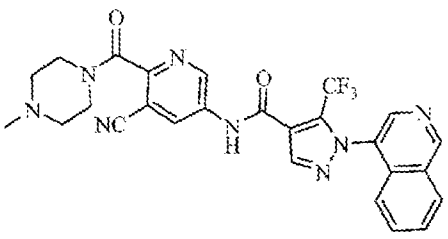
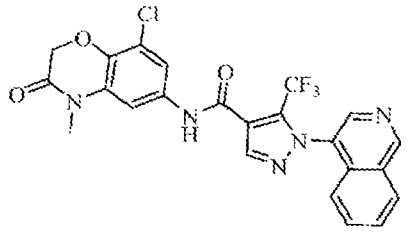
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**59**	N-(3-ciano-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**60**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**61**	N-(5-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**62**	N-(3-ciano-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**63**	N-(5-cloro-6-(tiazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**64**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-metil-1-(quinolin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

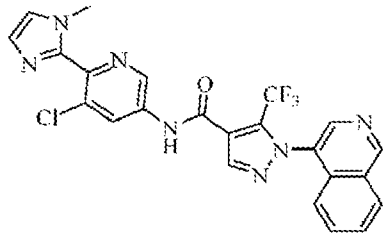
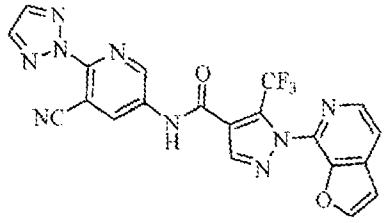
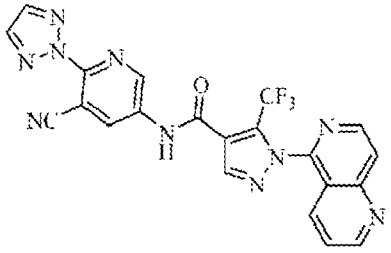
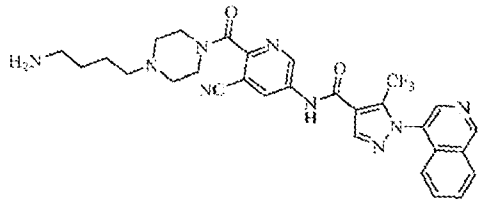
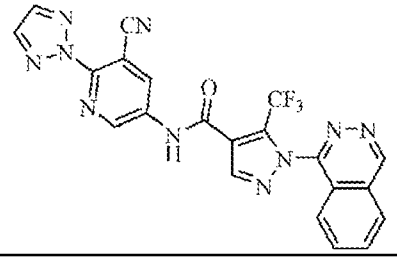
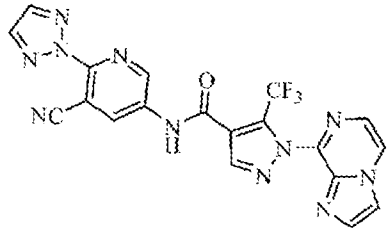
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**65**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**66**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metilisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**67**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(6-fluoroquinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**68**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1H-indazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**69**	N-(5-cloro-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**70**	N-(5-cloro-6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

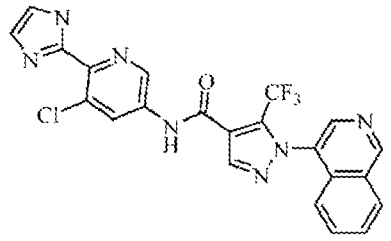
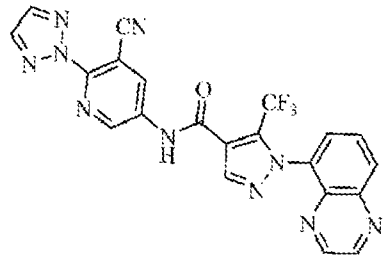
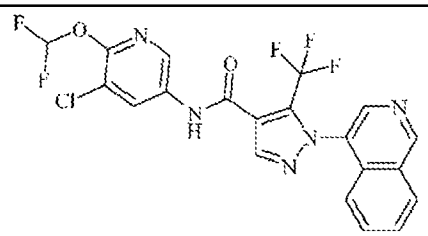
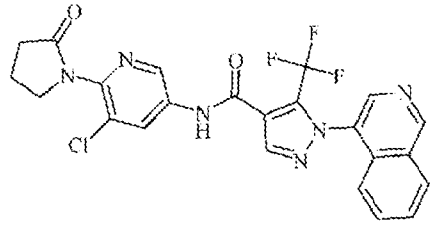
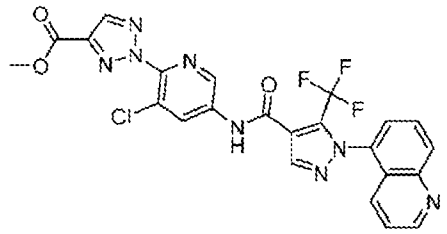
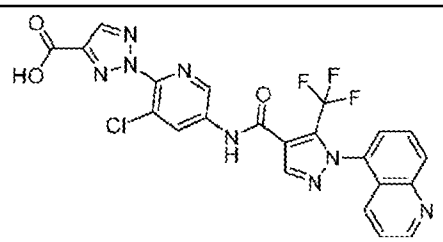
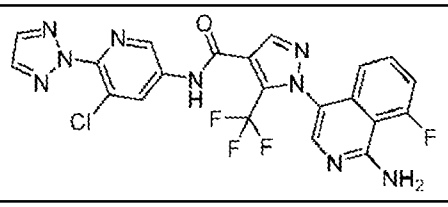
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	71	N-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	72	N-(4-aminobutil)-3-cloro-5-(1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinamida
	73	1-(isoquinolin-4-il)-N-(2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	74	6-cloro-4-(1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinato de metilo
	75	4-(1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinato de metilo
	76	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
	77	N-(2-cianopiridin-4-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

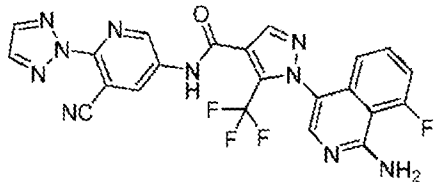
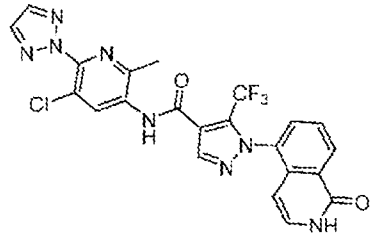
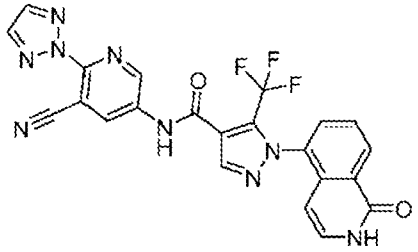
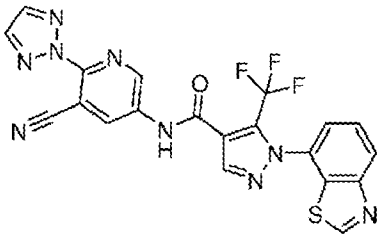
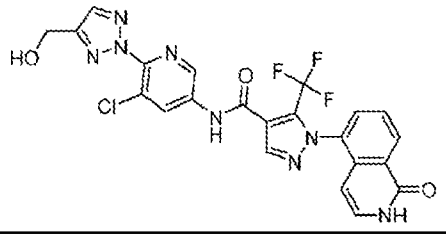
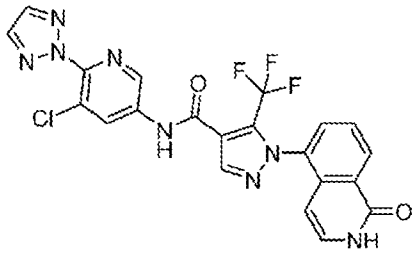
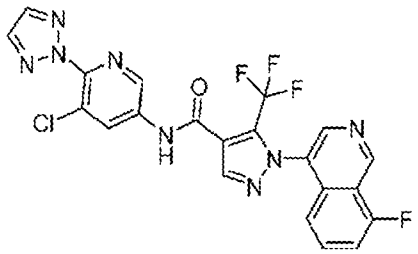
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**78**	N-(5-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**79**	N-(5-cloro-6-ciclopropoxipiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**80**	N-(5-ciano-6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**81**	N-(5-ciano-6-etoxipiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**82**	N-(5-cianopiridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**83**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**84**	N-(6-(4-aminobutoxi)-5-cianopiridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

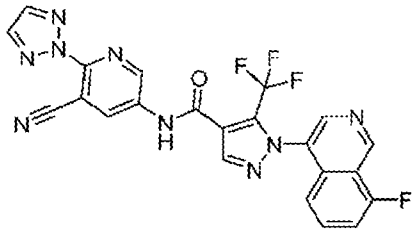
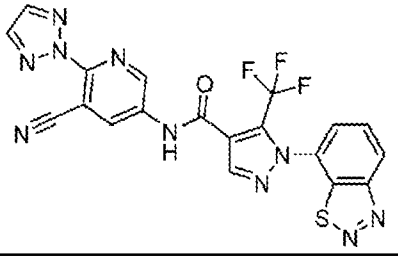
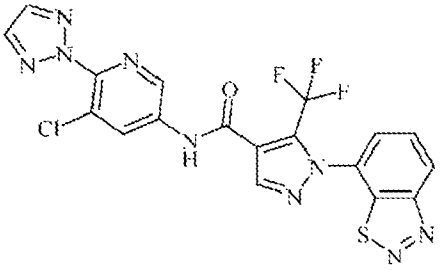
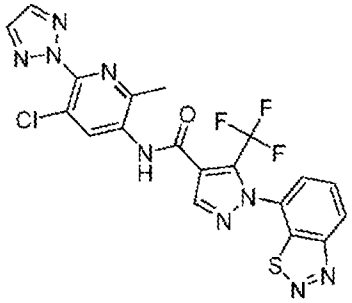
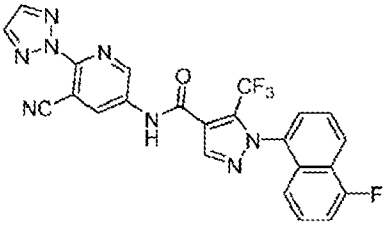
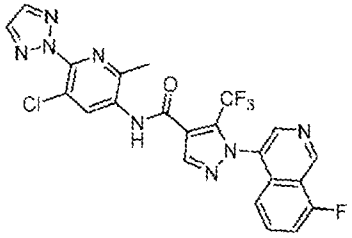
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**85**	N-(5-ciano-6-metoxipiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**86**	N-(5-ciano-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**87**	N-(8-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**88**	N-(5-ciano-6-ciclopropoxipiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**89**	N-(5-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**90**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[3,2-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

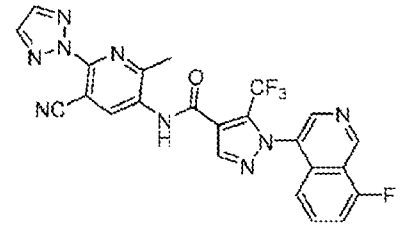
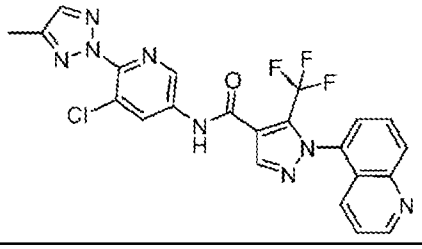
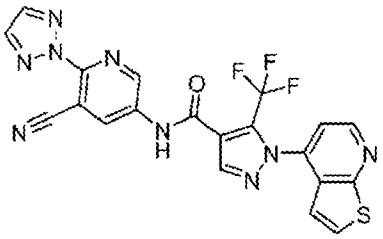
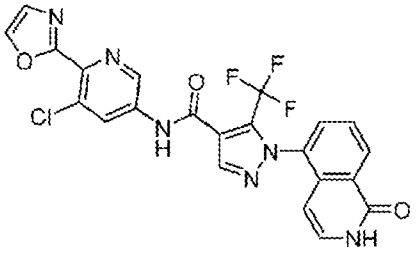
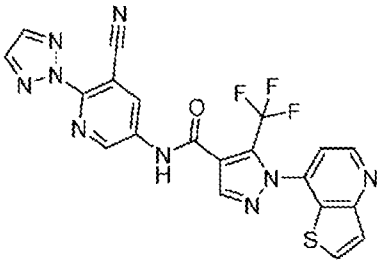
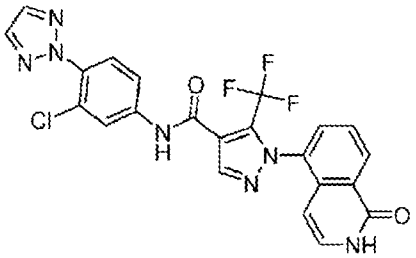
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**91**	N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**92**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	93	1-(cinnolin-4-il)-N(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	94	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(furo[3,2-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	95	N (8-cloro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	96	N-(5-ciano-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**97**	N-(8-cloro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

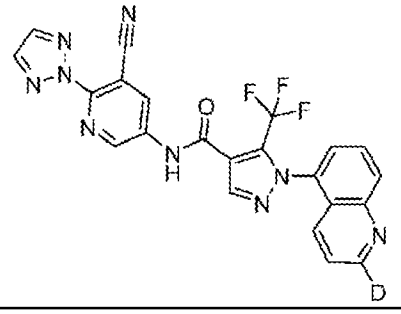
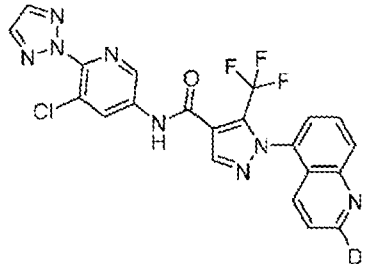
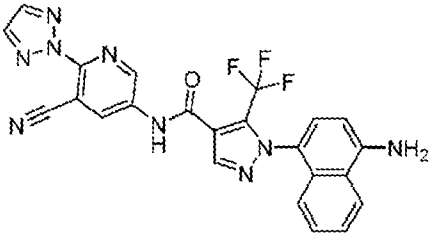
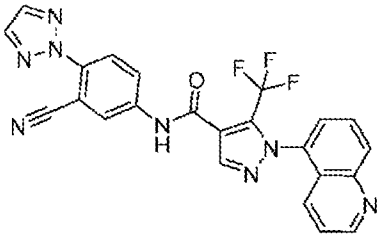
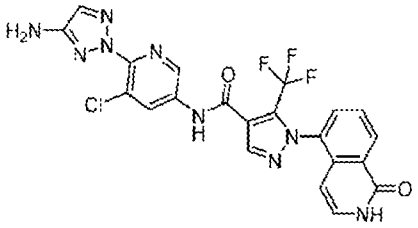
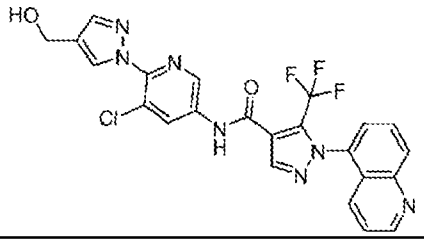
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**98**	N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**99**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(furo[2,3-c]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**100**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1,6-naftiridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**101**	N-(6-(4-(4-aminobutil)piperazina-1-carbonil)-5-cianopiridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**102**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(ftalazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**103**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

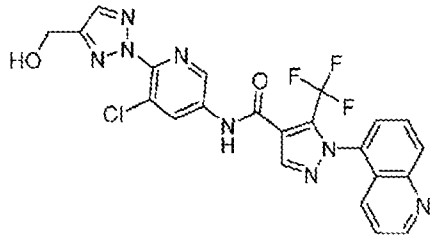
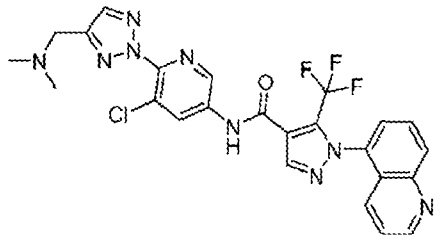
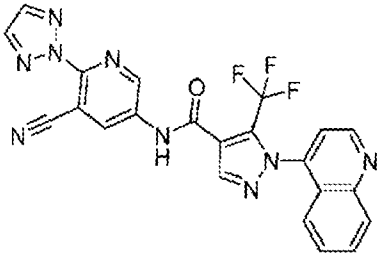
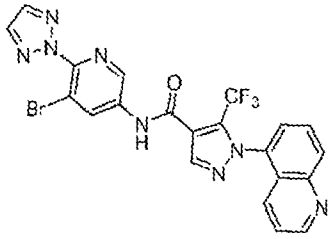
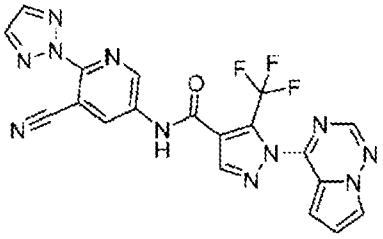
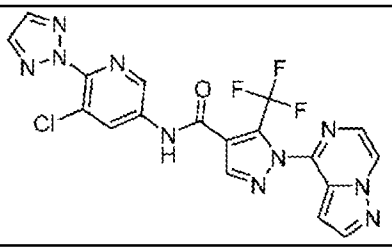
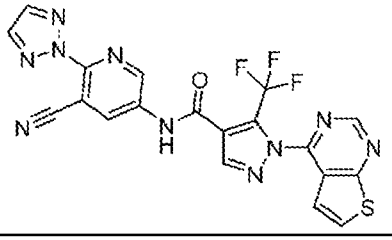
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**104**	N-(5-cloro-6-(1H-imidazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**105**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinoxalin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**106**	N-(5-cloro-6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**107**	N-(5-cloro-6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**108**	2-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo
	**109**	ácido 2-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
	**110**	1-(1-amino-8-fluoroisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

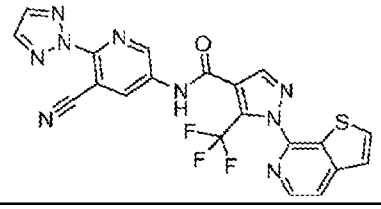
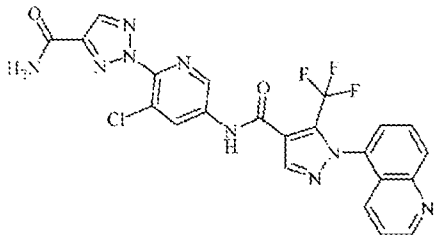
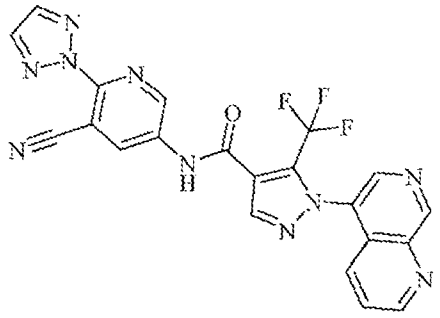
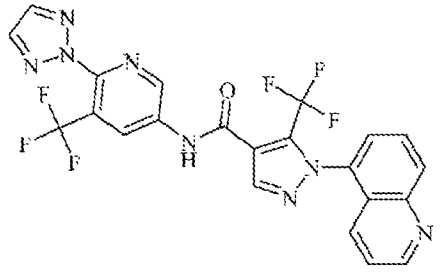
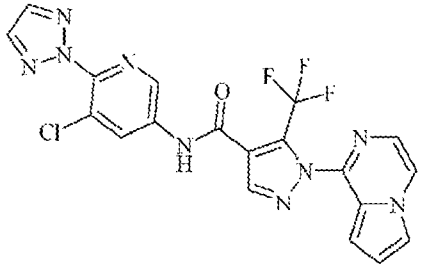
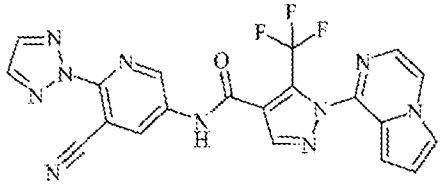
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**111**	1-(1-amino-8-fluoroisoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**112**	N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**113**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**114**	1-(benzo[d]tiazol-7-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**115**	N-(5-cloro-6-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**116**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-hidroxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**117**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

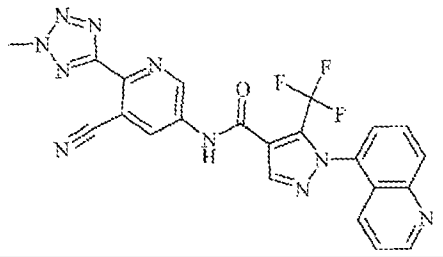
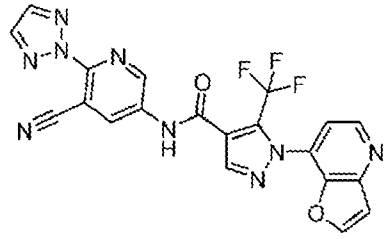
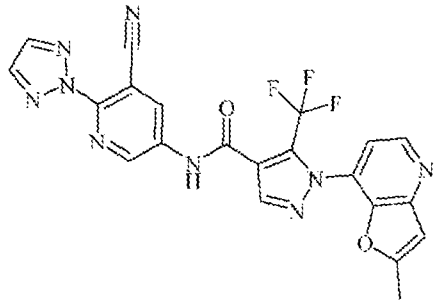
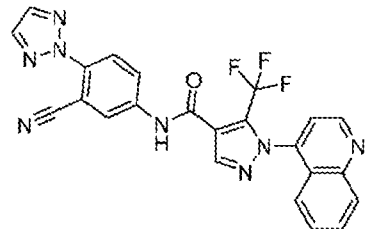
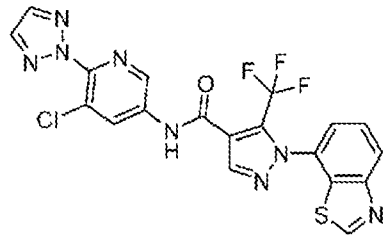
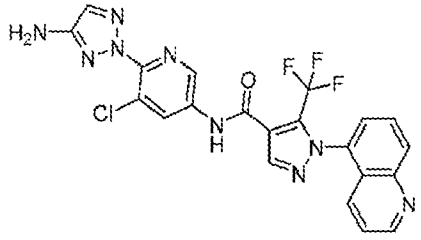
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**118**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**119**	1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**120**	1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**121**	1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**122**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(5-fluoronaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**123**	N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

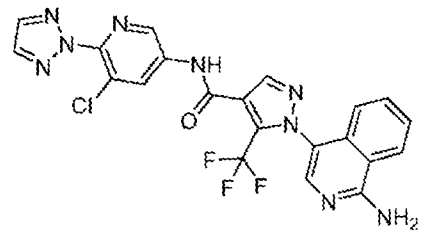
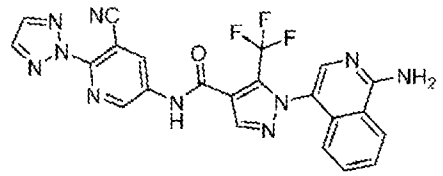
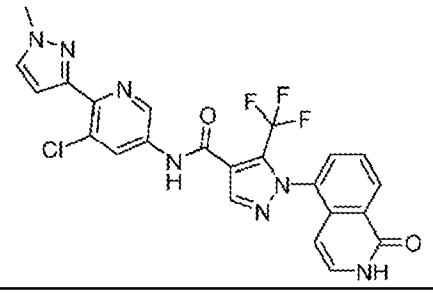
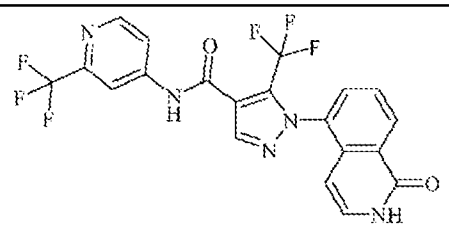
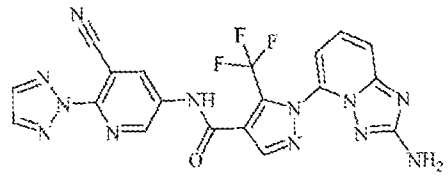
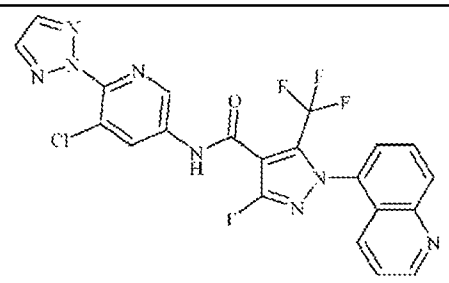
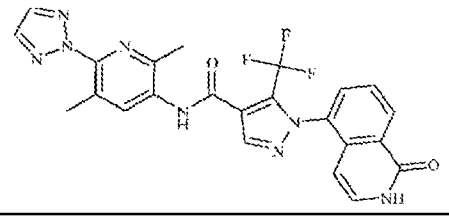
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**124**	N-(5-ciano-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**125**	N-(5-cloro-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**126**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-b]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**127**	N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**128**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**129**	N-(3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

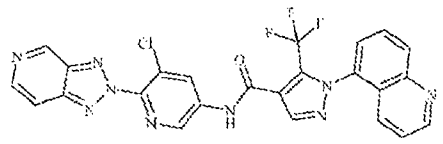
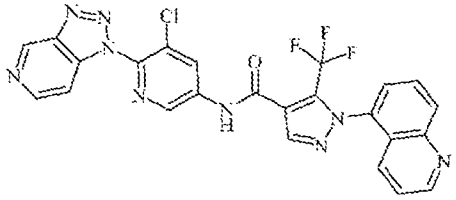
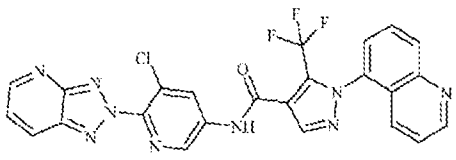
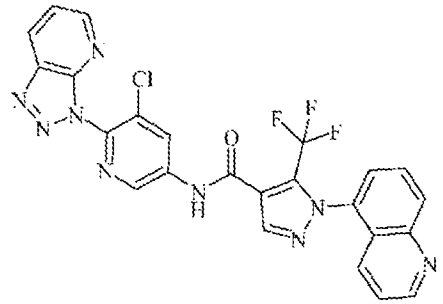
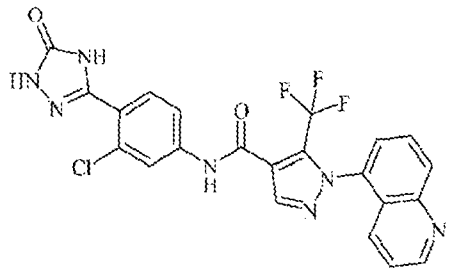
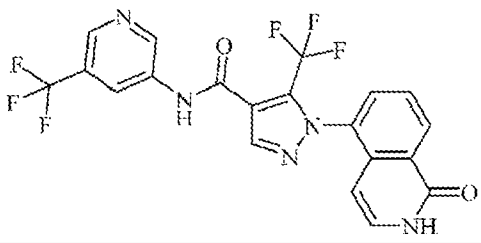
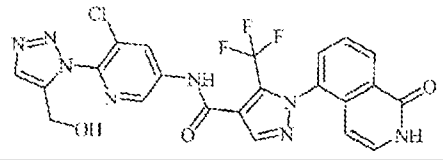
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**130**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-D-quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**131**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-Dquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**132**	1-(4-aminonaftalen-1-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**133**	N-(3-ciano-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**134**	N-(6-(4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**135**	N-(5-cloro-6-(4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

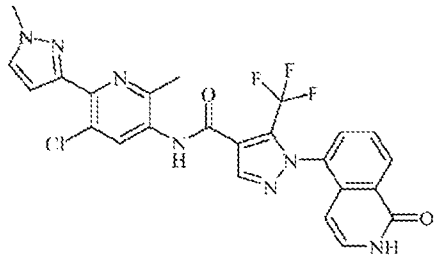
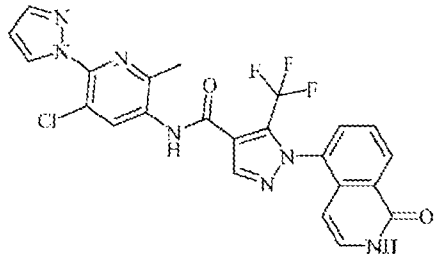
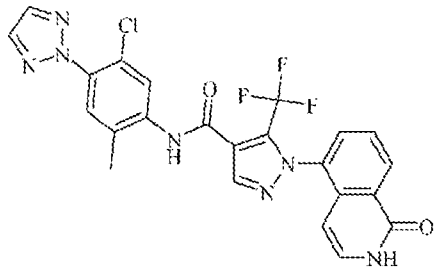
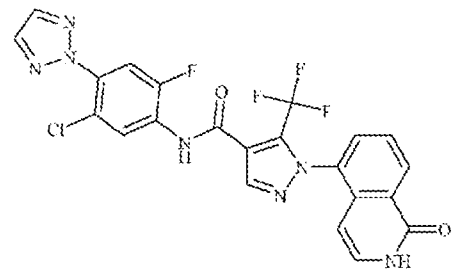
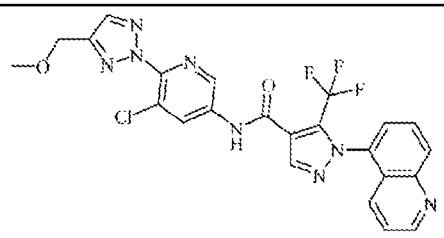
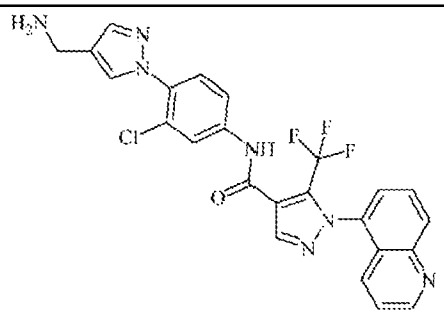
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**136**	N-(5-cloro-6-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**137**	N-(5-cloro-6-(4-((dimetilamino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**138**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**139**	N-(5-bromo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**140**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**141**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**142**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

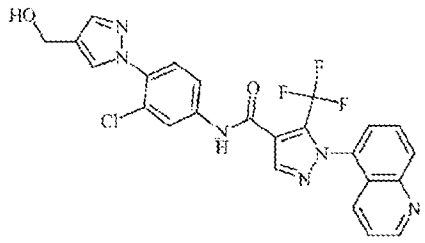
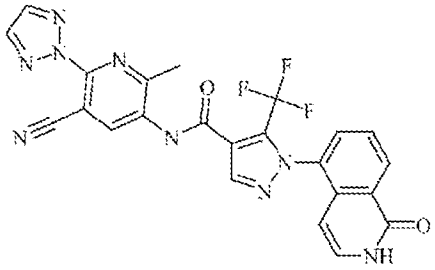
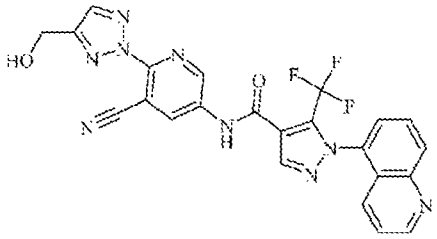
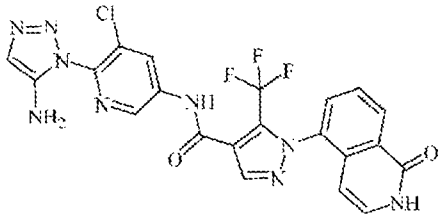
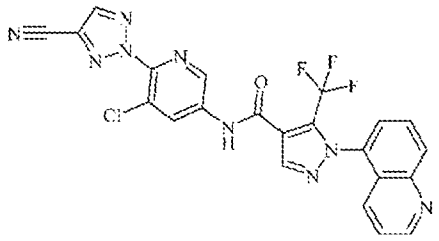
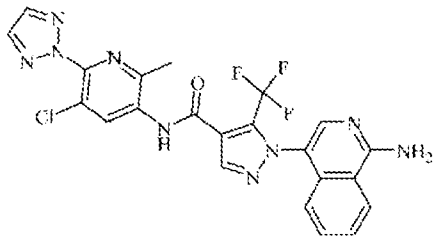
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**143**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-c]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**144**	2-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
	**145**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1,7-naftiridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**146**	N-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**147**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**148**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

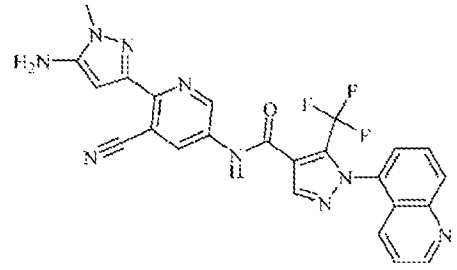
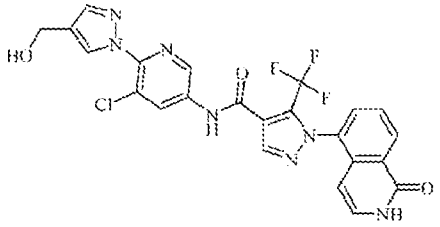
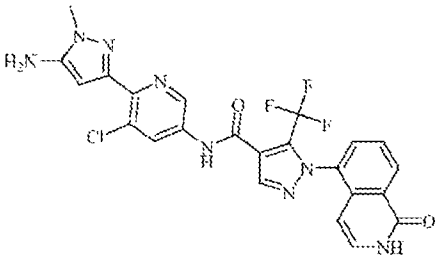
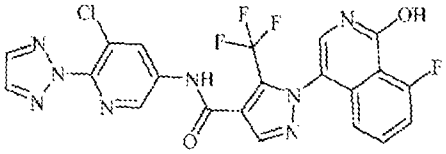
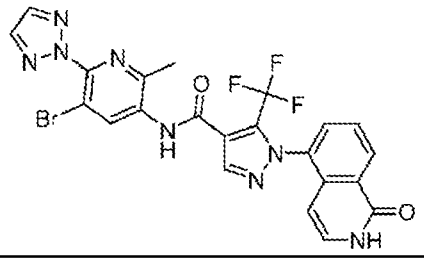
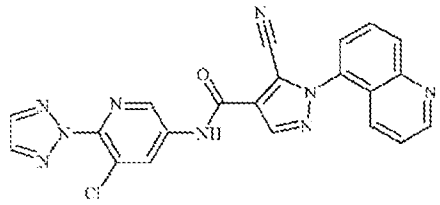
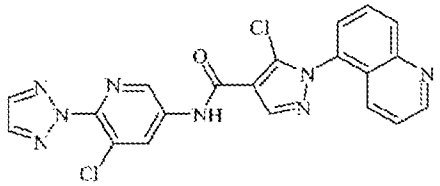
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**149**	N-(5-ciano-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**150**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(furo[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**151**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilfuro[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**152**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**153**	1-(benzo[d]tiazol-7-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**154**	N-(6-(4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

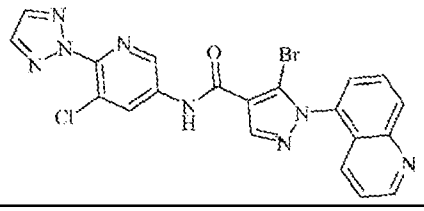
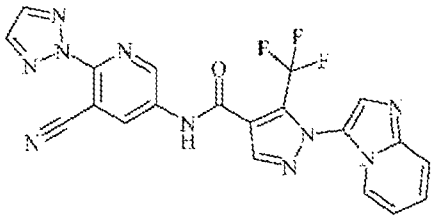
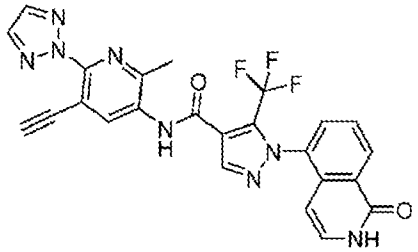
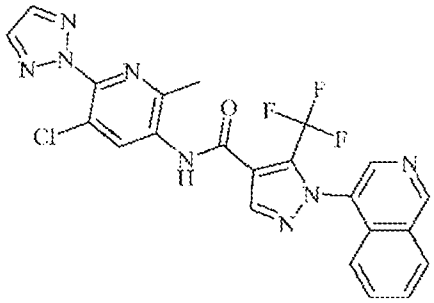
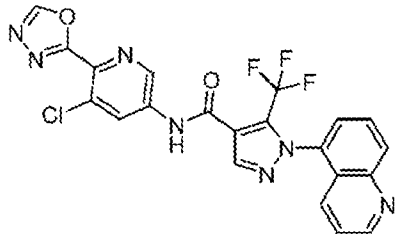
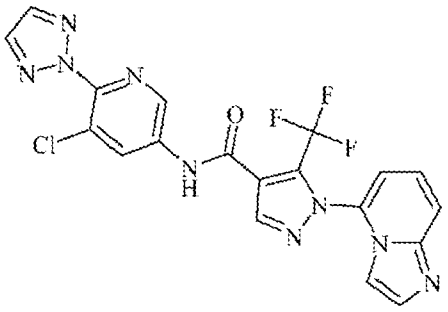
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**155**	1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**156**	1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**157**	N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**158**	1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**159**	1-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**160**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-fluoro-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**161**	N-(2,5-dimetil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

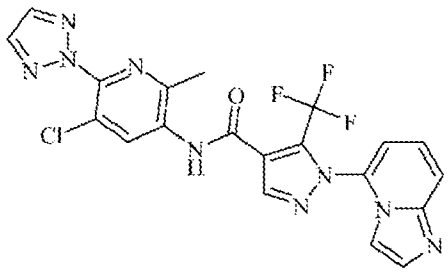
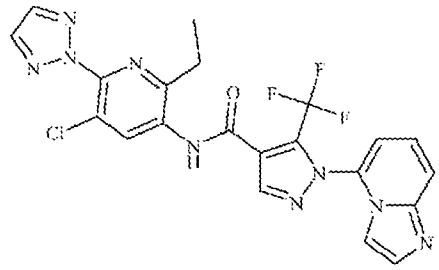
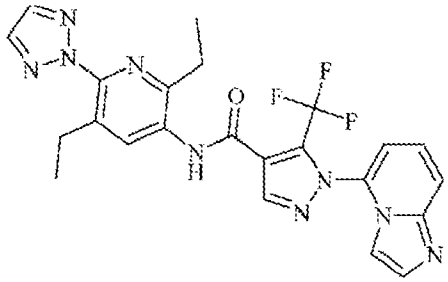
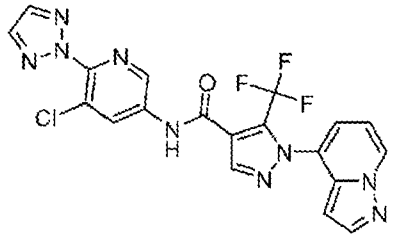
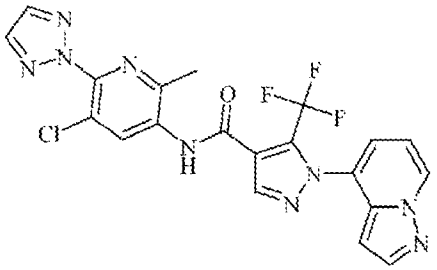
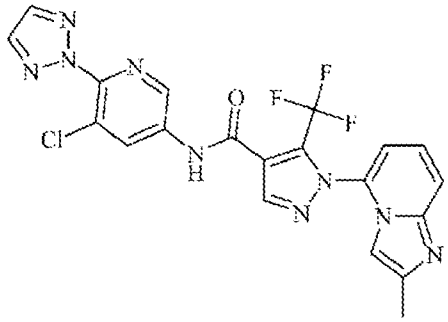
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**162**	N-(6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**163**	N-(6-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**164**	N-(6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**165**	N-(6-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**166**	N-(3-cloro-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**167**	1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**168**	N-(5-cloro-6-(5-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

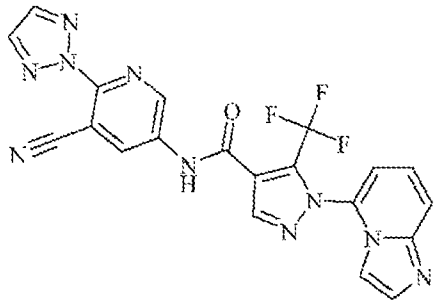
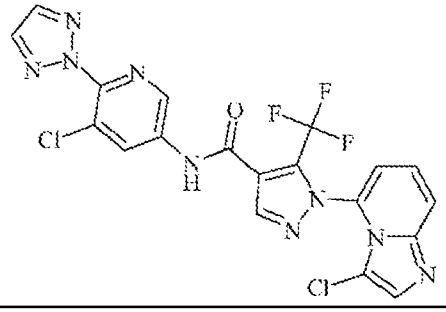
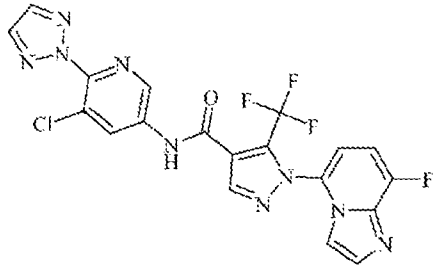
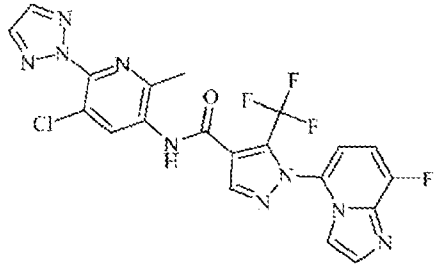
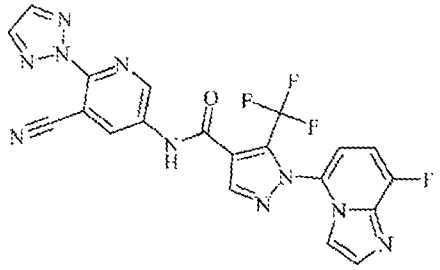
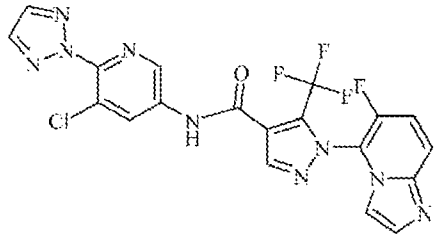
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**169**	N-(5-cloro-2-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**170**	N-(5-cloro-2-metil-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**171**	N-(5-cloro-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**172**	N-(5-cloro-2-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**173**	N-(5-cloro-6-(4-(metoximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**174**	N-(4-(4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)-3-clorofenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

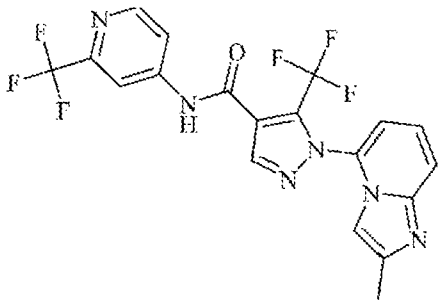
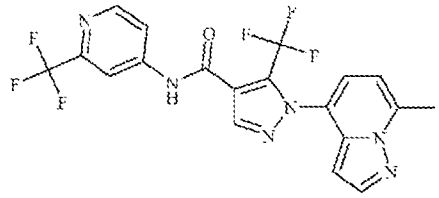
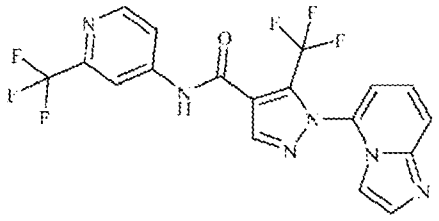
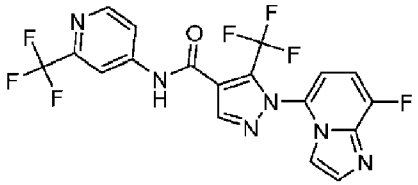
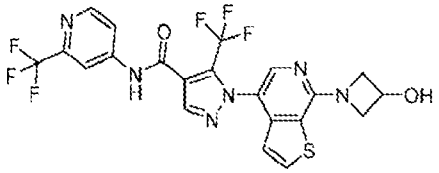
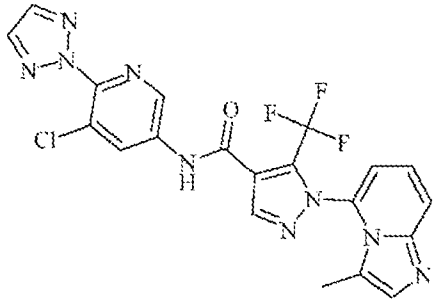
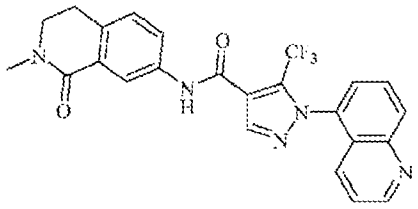
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**175**	N-(3-cloro-4-(4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**176**	N-(5-ciano-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**177**	N-(5-ciano-6-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**178**	N-(6-(5-amino-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**179**	N-(5-cloro-6-(4-ciano-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**180**	1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

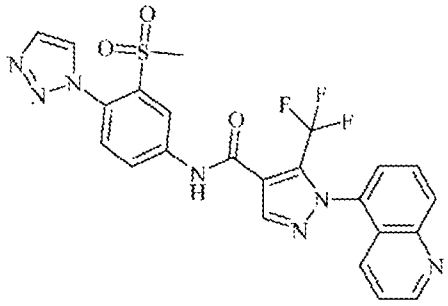
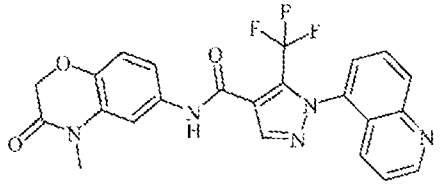
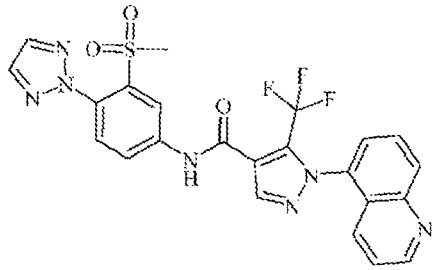
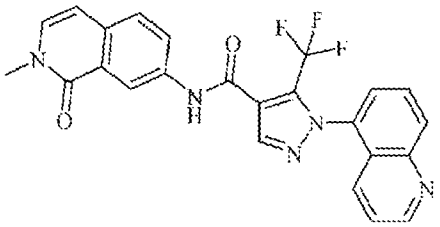
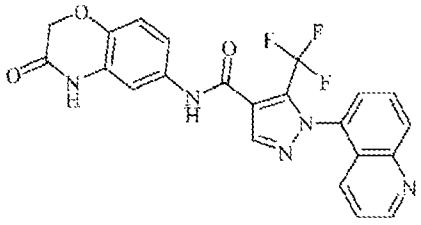
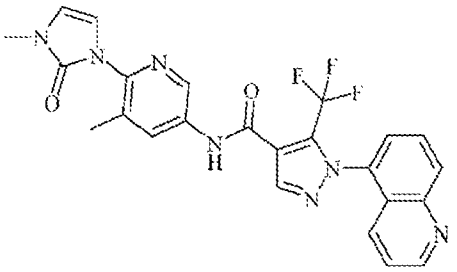
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**181**	N-(6-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-cianopiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**182**	N-(5-cloro-6-(4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**183**	N-(6-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**184**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoro-1-hidroxiisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**185**	N-(5-bromo-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**186**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-ciano-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**187**	5-cloro-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

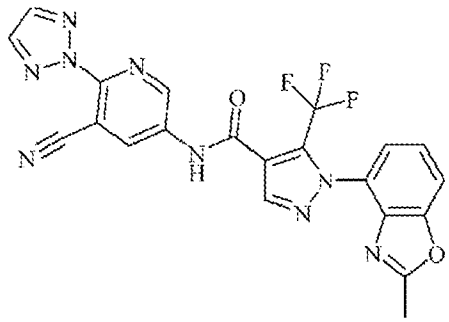
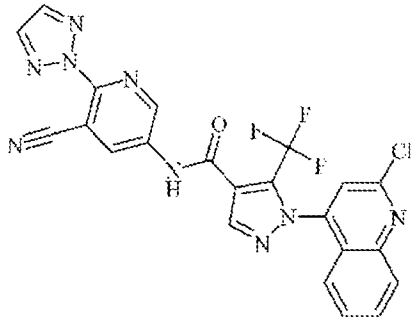
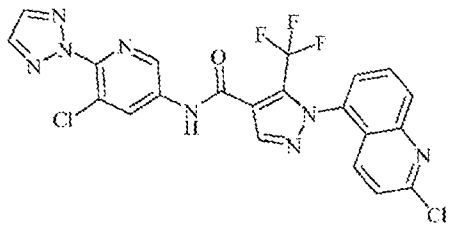
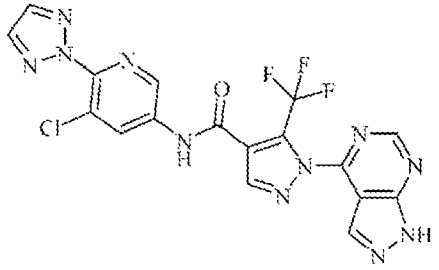
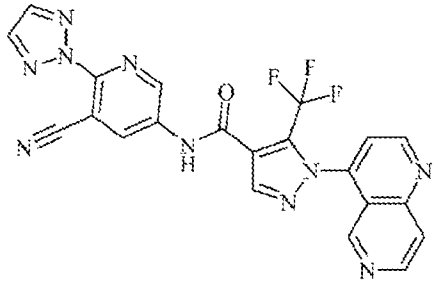
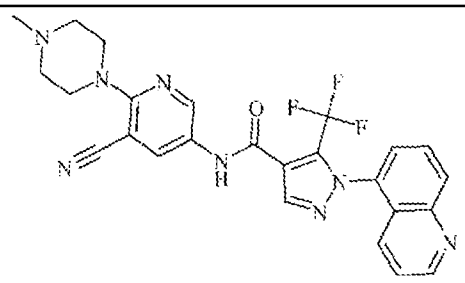
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**188**	5-bromo-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**189**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**190**	N-(5-etinil-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**191**	N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**192**	N-(5-cloro-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**193**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

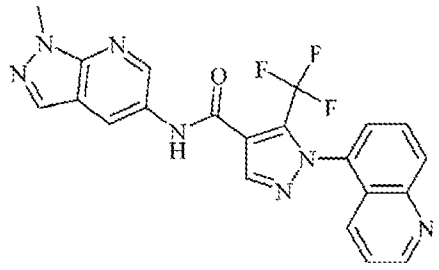
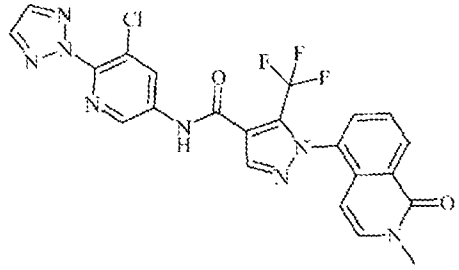
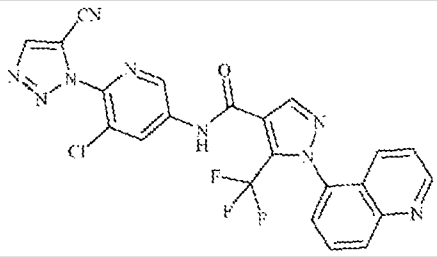
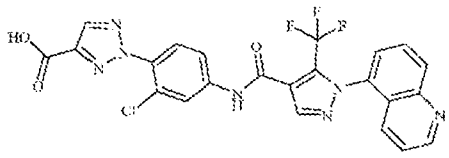
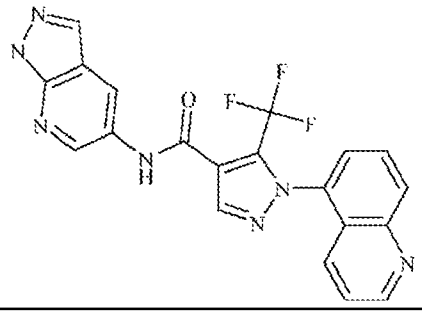
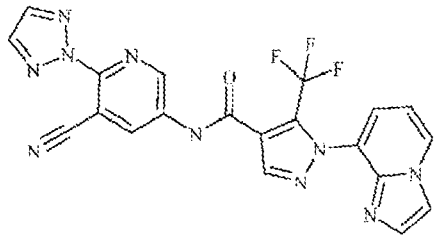
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**194**	N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**195**	N-(5-cloro-2-etil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**196**	N-(2,5-dietil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**197**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**198**	N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**199**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

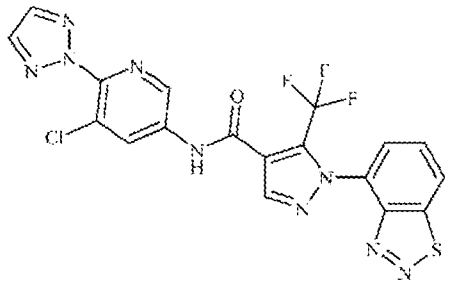
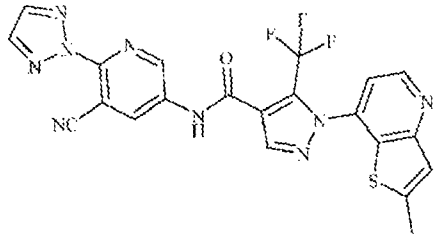
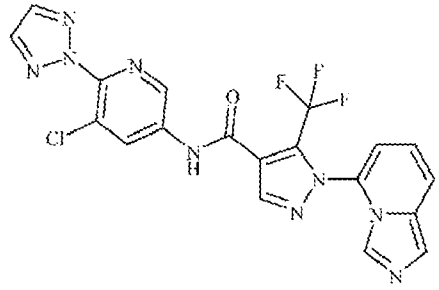
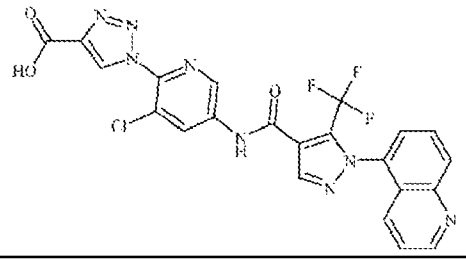
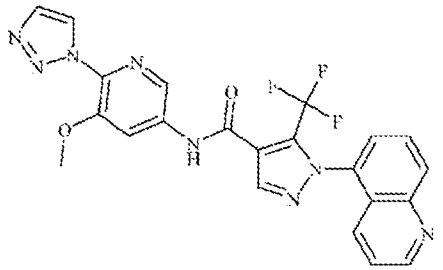
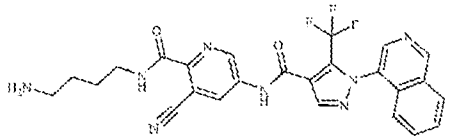
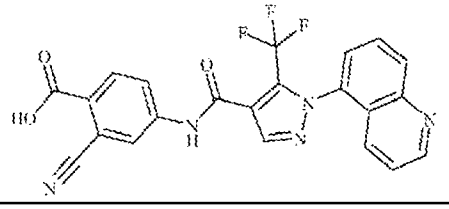
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**200**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**201**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-cloroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**202**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**203**	N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**204**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**205**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

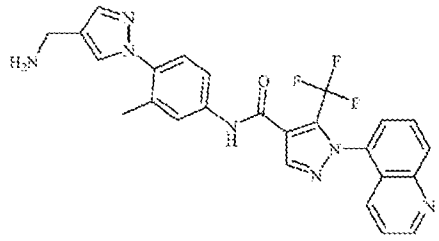
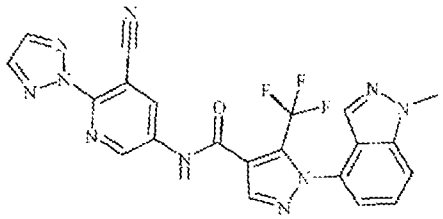
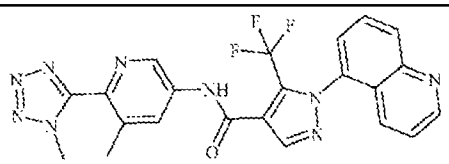
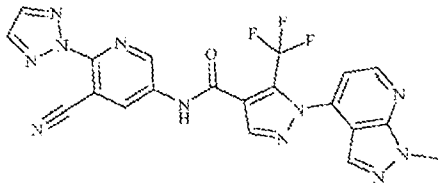
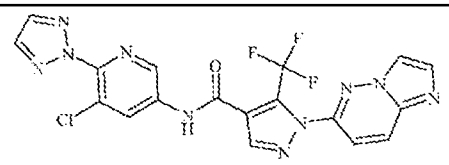
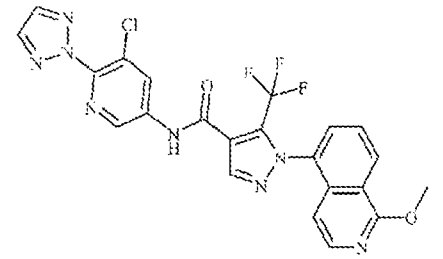
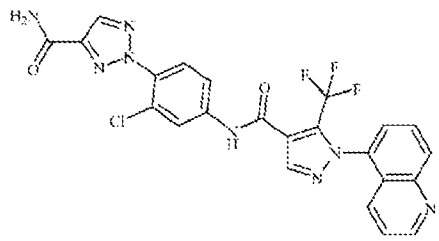
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**206**	1-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**207**	1-(7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**208**	1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**209**	1-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**210**	1-(7-(3-hidroxiazetidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**211**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**212**	N-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

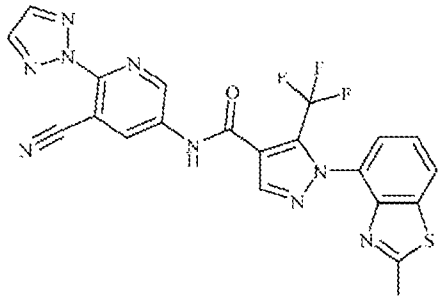
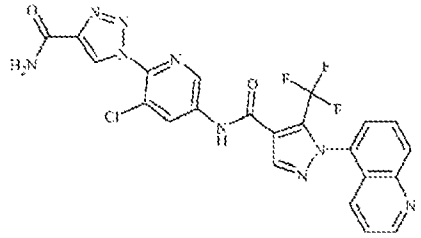
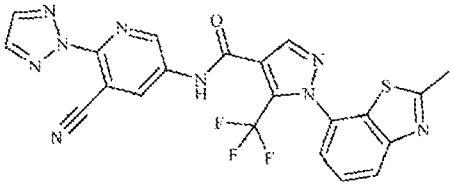
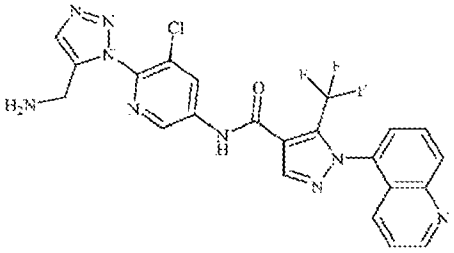
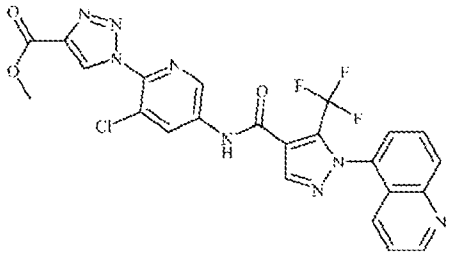
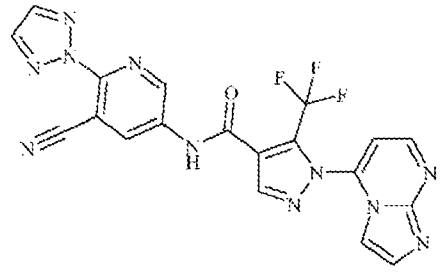
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**213**	N-(3-(metilsulfonil)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**214**	N-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**215**	N-(3-(metilsulfonil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**216**	N-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-7-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**217**	N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**218**	N-(5-metil-6-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

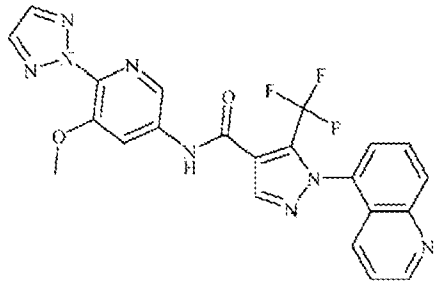
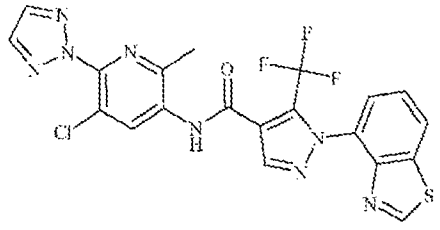
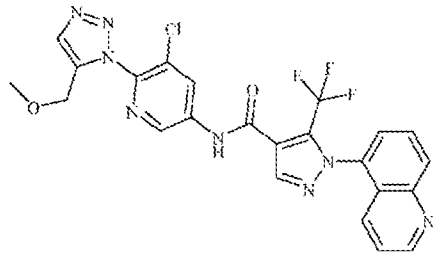
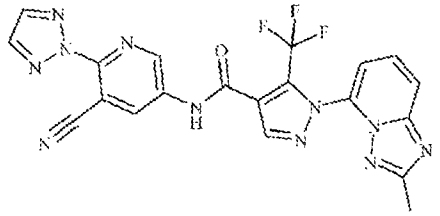
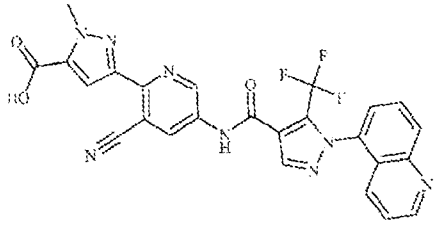
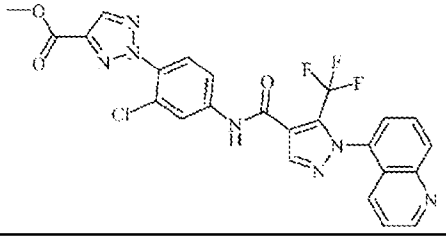
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**219**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilbenzo[d]oxazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**220**	1-(2-cloroquinolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**221**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-cloroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**222**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**223**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1,6-naftiridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**224**	N-(5-ciano-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

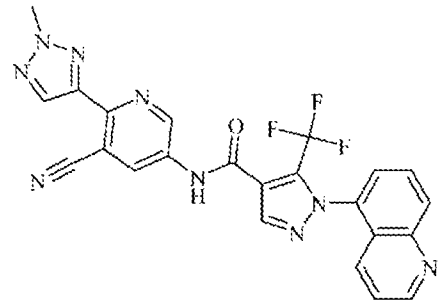
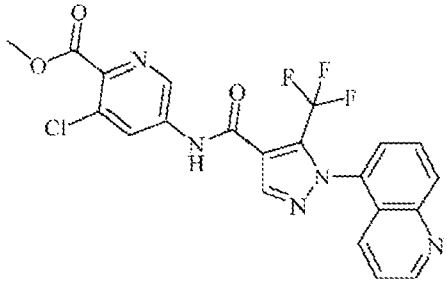
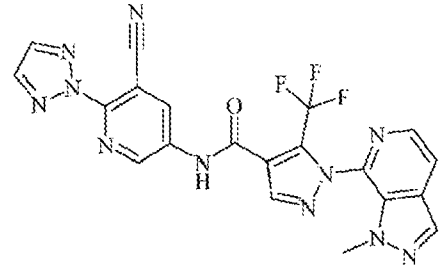
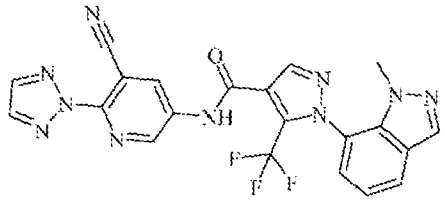
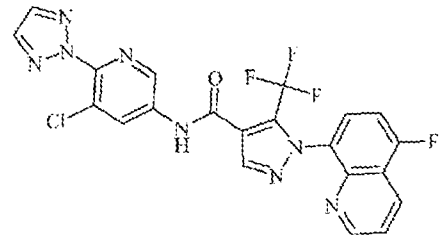
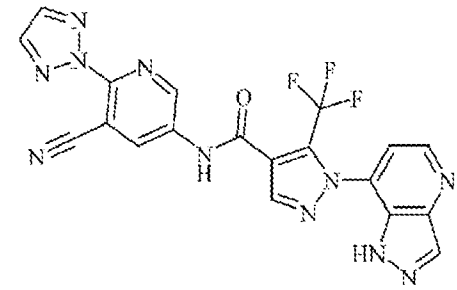
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**225**	N-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**226**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**227**	N-(5-cloro-6-(5-ciano-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**228**	ácido 2-(2-cloro-4-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
	**229**	N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**230**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

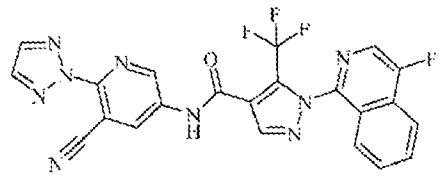
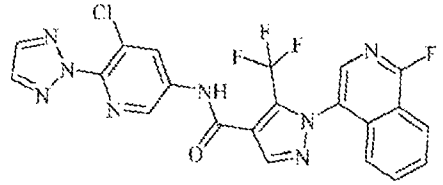
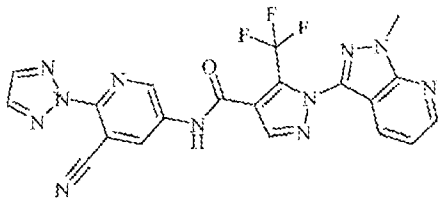
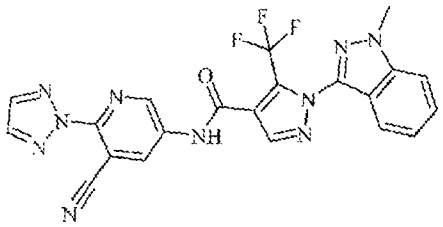
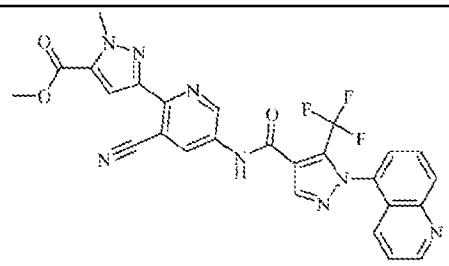
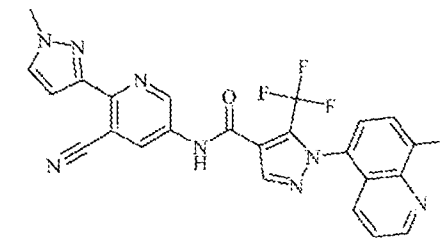
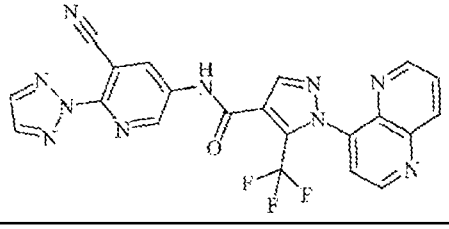
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**231**	1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**232**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**233**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,5-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**234**	ácido 1-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico
	**235**	N-(5-metoxi-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**236**	N-(4-aminobutil)-3-ciano-5-(1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinamida
	**237**	ácido 2-ciano-4-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)benzoico

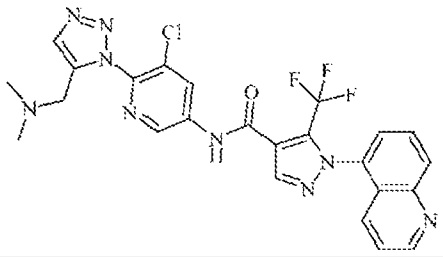
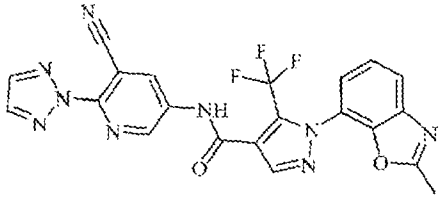
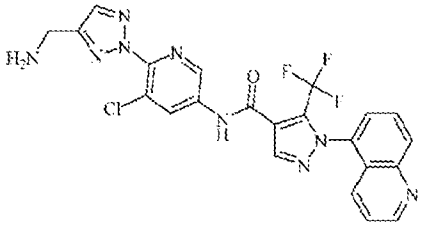
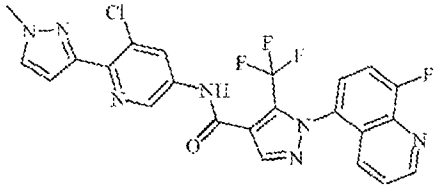
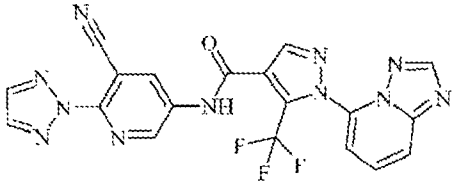
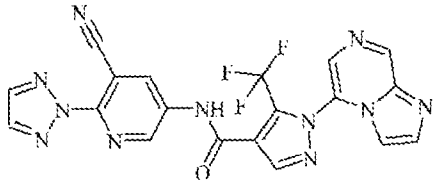
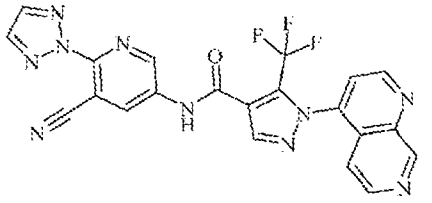
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**238**	N-(4-(4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)-3-metilfenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**239**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-indazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**240**	N-(5-metil-6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**241**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**242**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**243**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**244**	2-(2-cloro-4-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

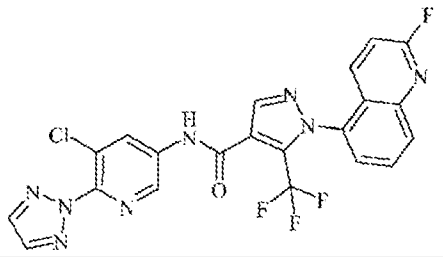
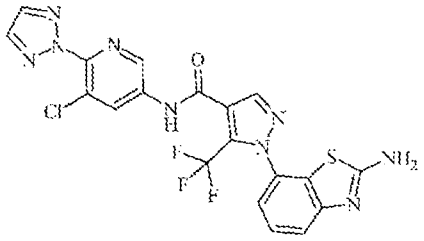
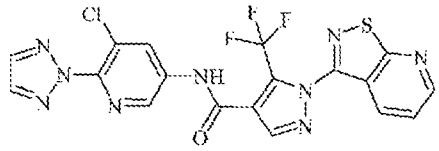
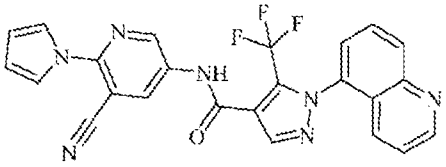
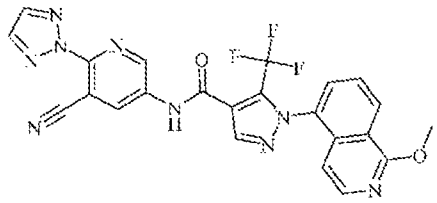
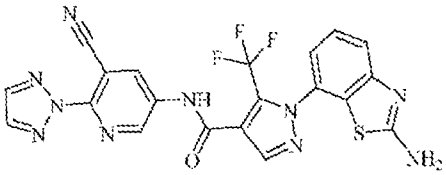
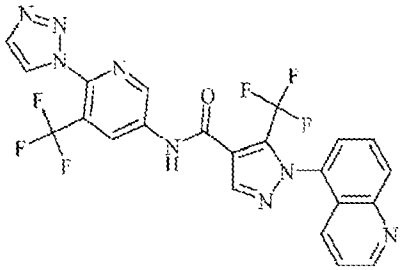
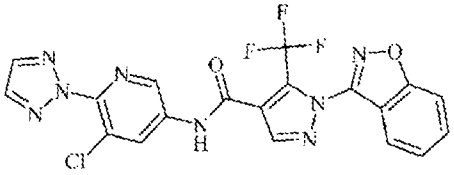
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**245**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilbenzo[d]tiazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**246**	1-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
	**247**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilbenzo[d]tiazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**248**	N-(6-(5-(aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**249**	1-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo
	**250**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]pirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

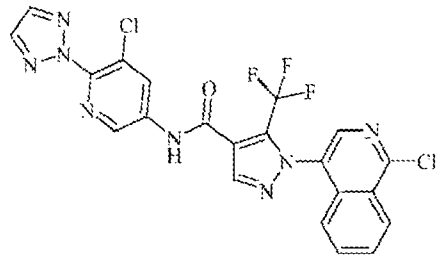
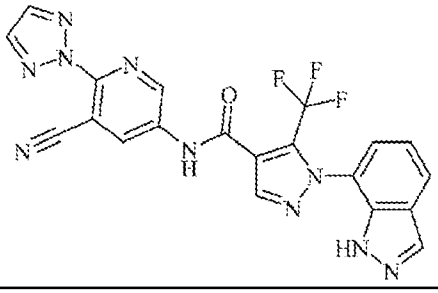
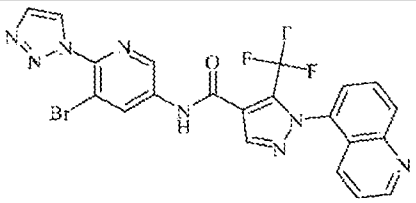
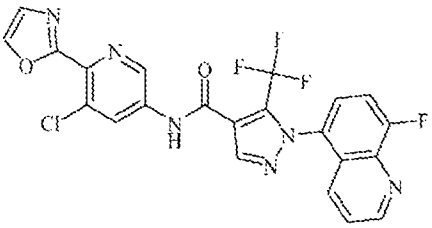
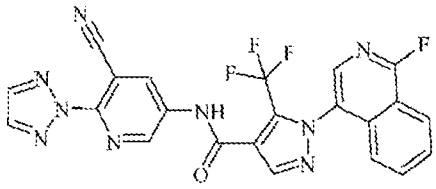
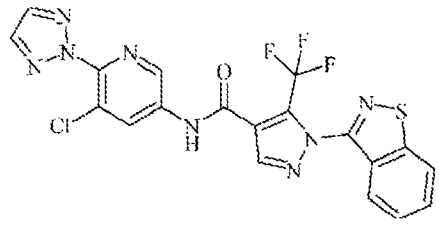
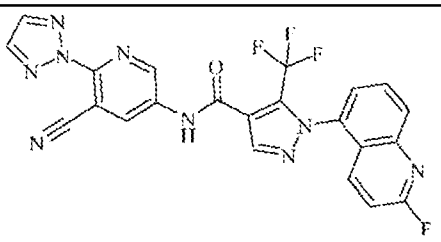
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**251**	N-(5-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**252**	1-(benzo[d]tiazol-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**253**	N-(5-cloro-6-(5-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**254**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**255**	ácido 3-(3-ciano-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico
	**256**	2-(2-cloro-4-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo

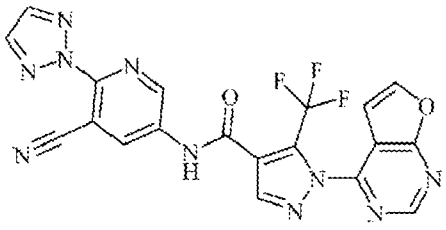
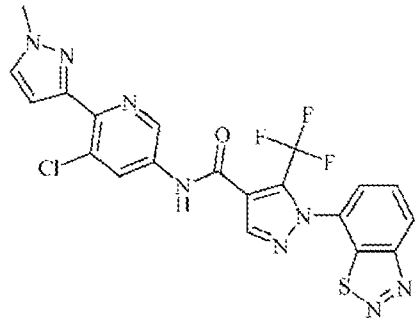
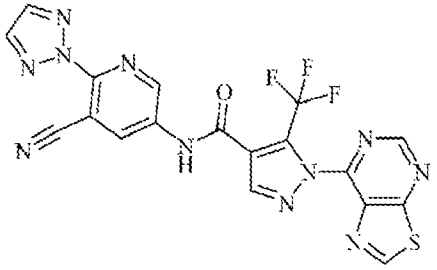
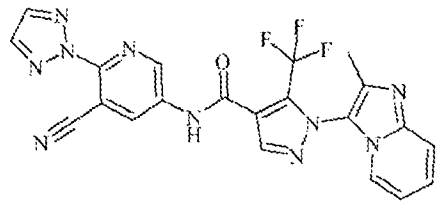
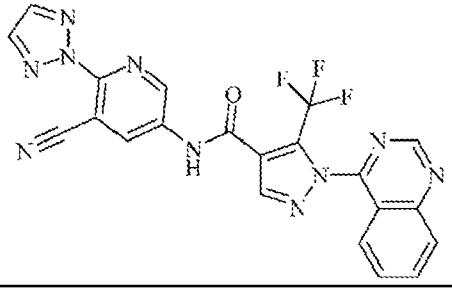
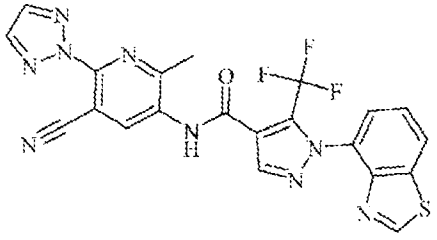
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**257**	N-(5-ciano-6-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**258**	3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinato de metilo
	**259**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**260**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**261**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(5-fluoroquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**262**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

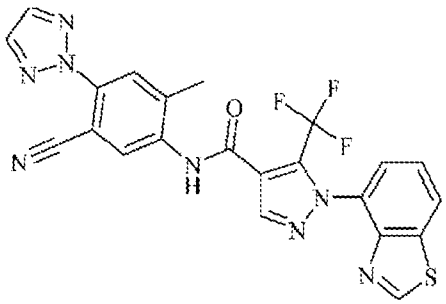
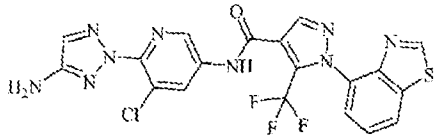
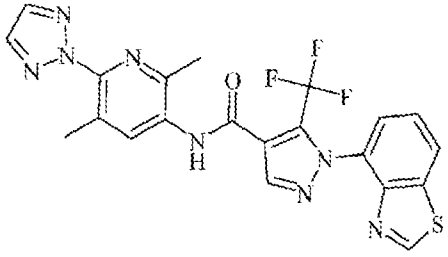
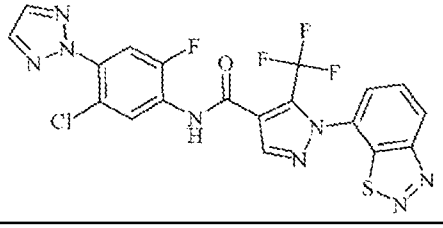
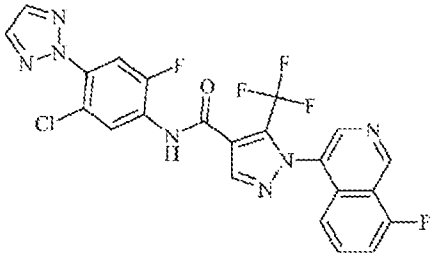
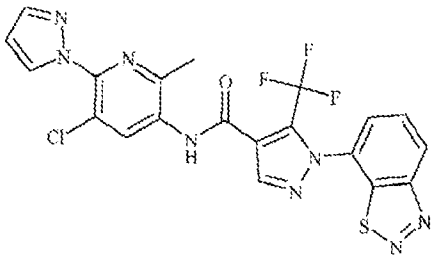
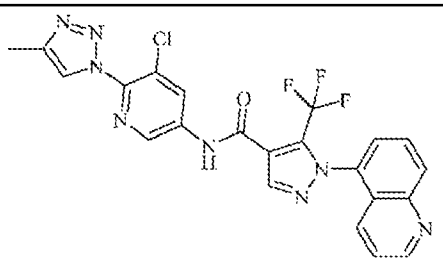
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**263**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(4-fluoroisoquinolin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**264**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**265**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**266**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-indazol-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**267**	3-(3-ciano-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo
	**268**	N-(5-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**269**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1,5-naftiridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

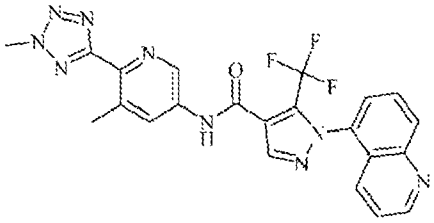
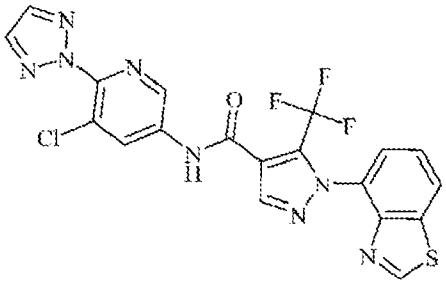
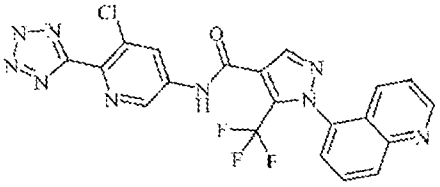
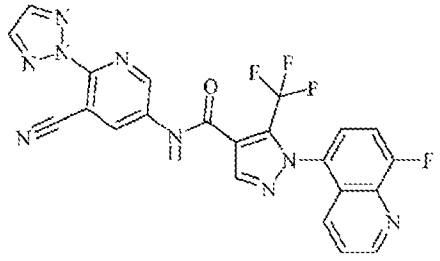
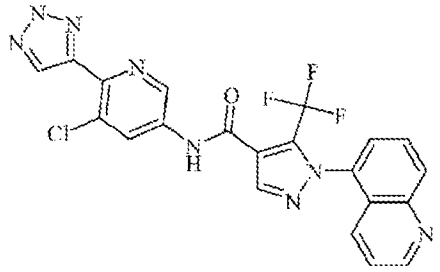
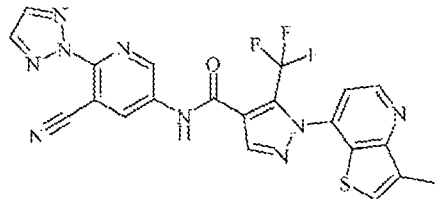
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**270**	N-(5-cloro-6-(5-((dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**271**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilbenzo[d]oxazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**272**	N-(6-(4-(aminometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**273**	N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**274**	1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**275**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**276**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1,7-naftiridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

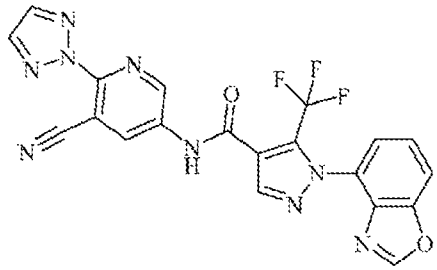
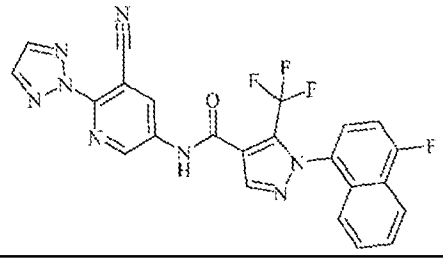
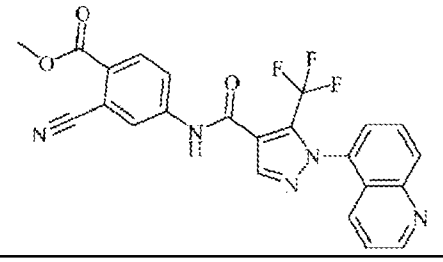
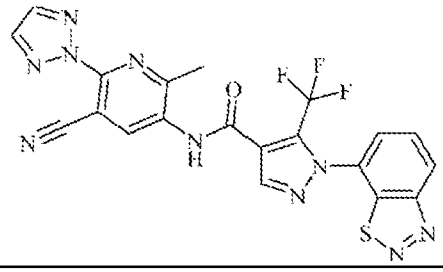
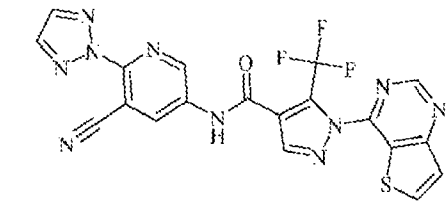
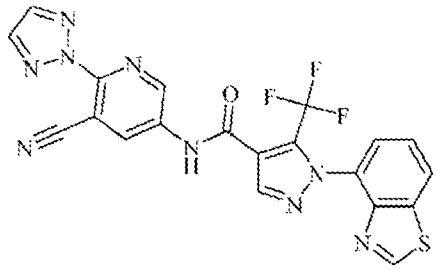
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**277**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**278**	1-(2-aminobenzo[d]tiazol-7-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**279**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isotiazolo[5,4-b]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**280**	N-(5-ciano-6-(1H-pirrol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**281**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**282**	1-(2-aminobenzo[d]tiazol-7-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**283**	N-(6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**284**	1-(benzo[d]isoxazol-3-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

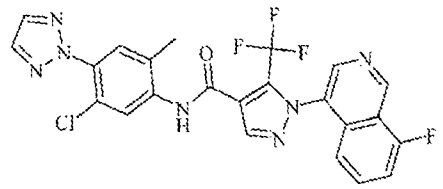
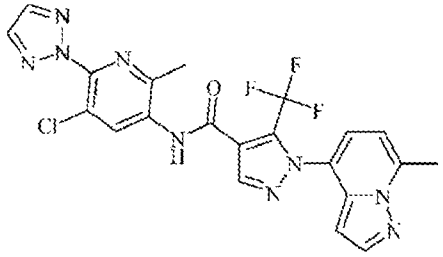
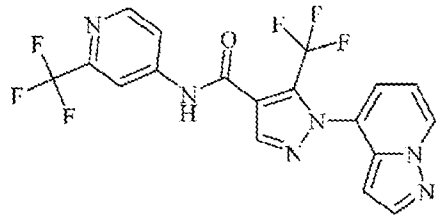
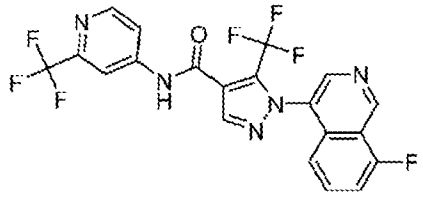
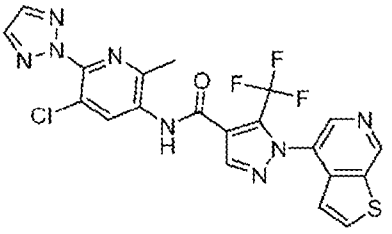
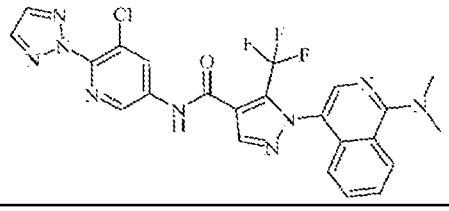
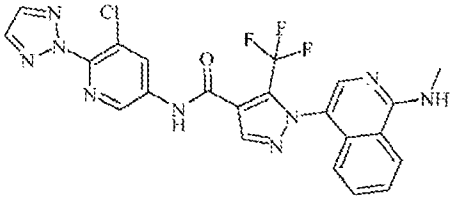
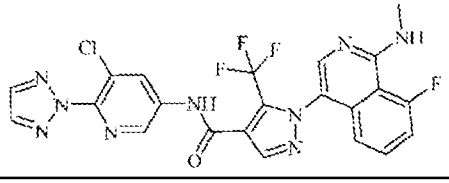
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**285**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-cloroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**286**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1H-indazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**287**	N-(5-bromo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**288**	N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**289**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**290**	1-(benzo[d]isotiazol-3-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**291**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

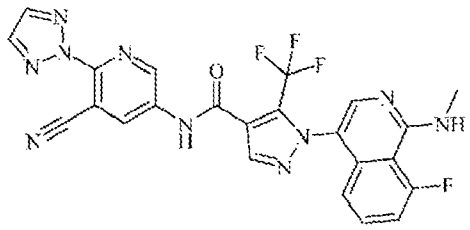
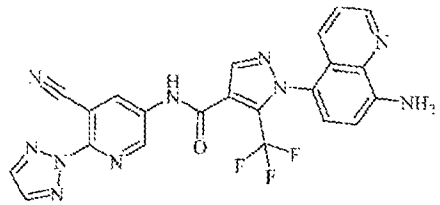
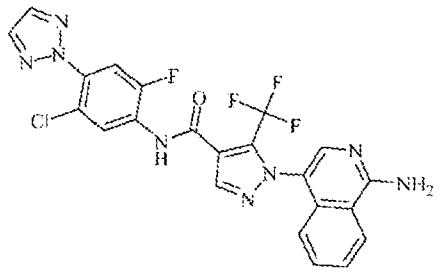
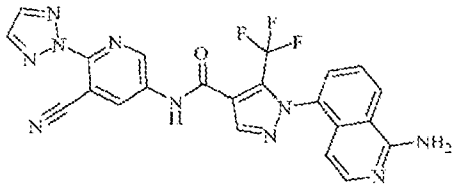
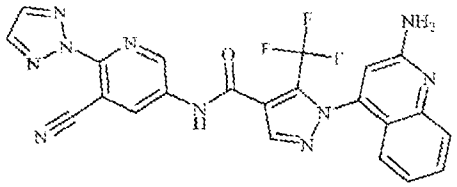
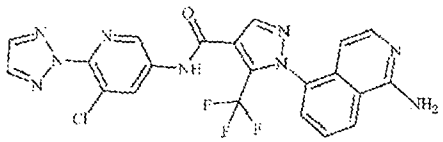
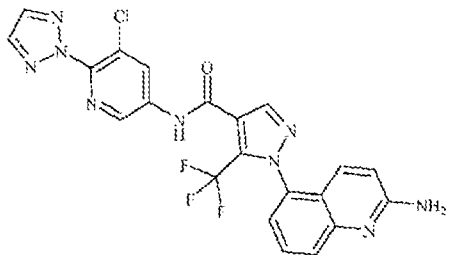
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**292**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(furo[2,3-d]pirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**293**	1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**294**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**295**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**296**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinazolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**297**	1-(benzo[d]tiazol-4-il)-N-(5-ciano-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

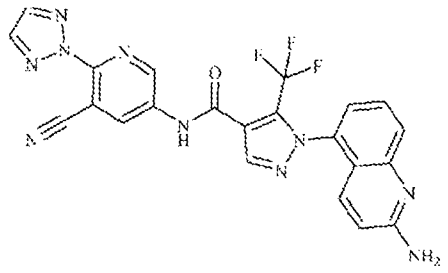
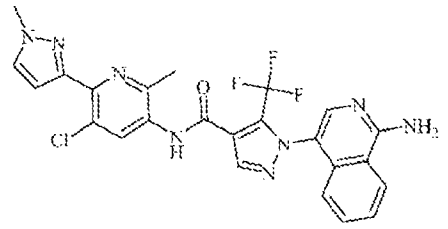
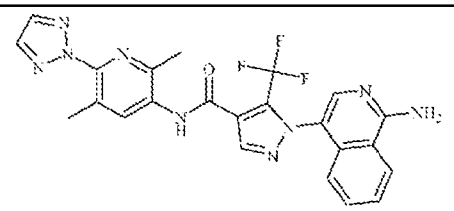
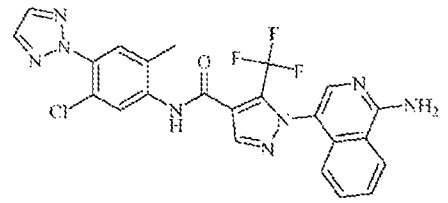
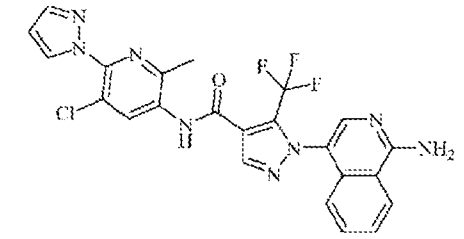
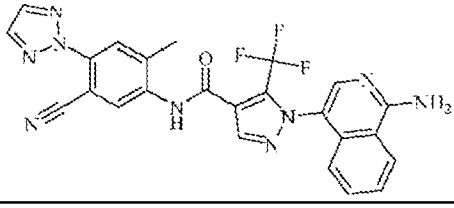
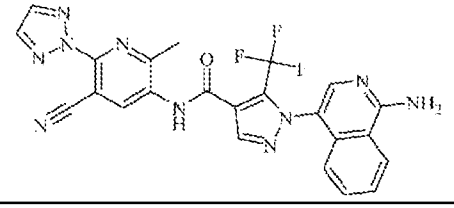
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**298**	1-(benzo[d]tiazol-4-il)-N-(5-ciano-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**299**	N-(6-(4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(benzo[d]tiazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**300**	1-(benzo[d]tiazol-4-il)-N-(2,5-dimetil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**301**	1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-cloro-2-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**302**	N-(5-cloro-2-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**303**	1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**304**	N-(5-cloro-6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

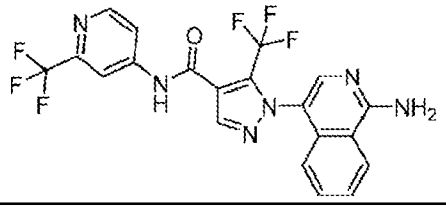
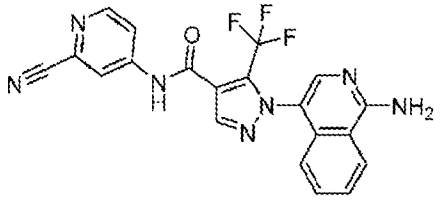
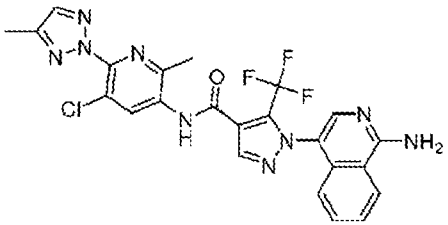
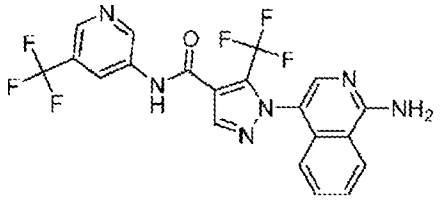
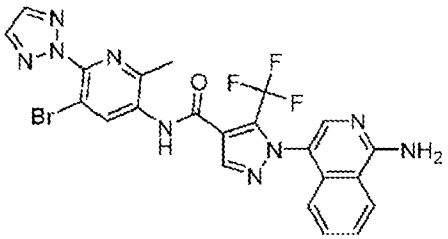
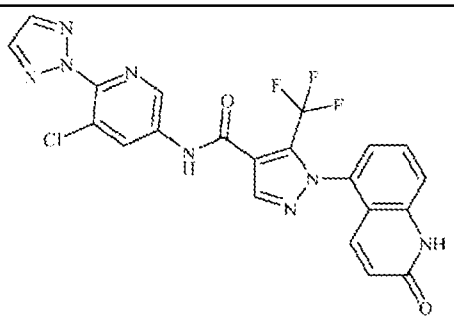
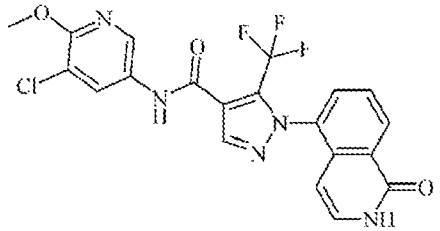
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**305**	N-(5-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**306**	1-(benzo[d]tiazol-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**307**	N-(5-cloro-6-(2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**308**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**309**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**310**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

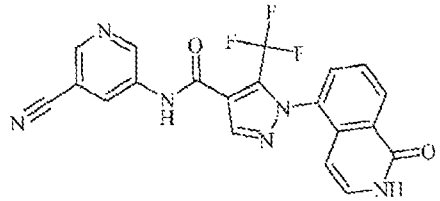
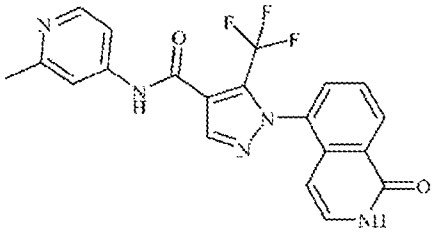
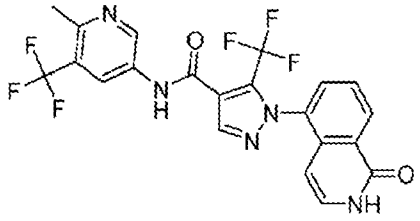
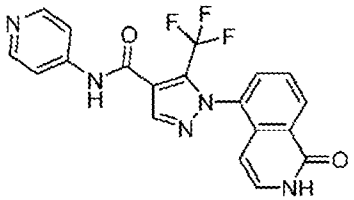
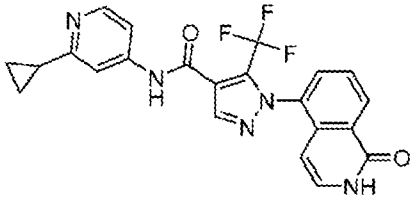
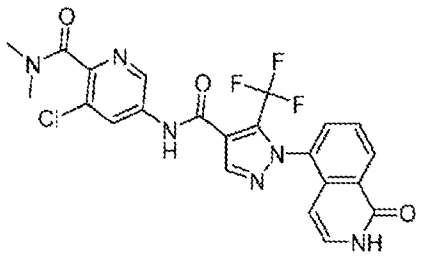
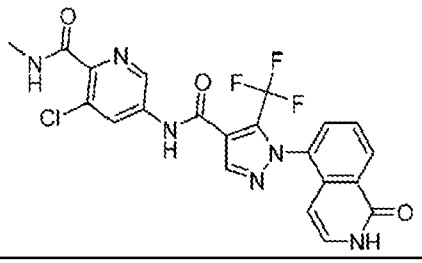
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**311**	1-(benzo[d]oxazol-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**312**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**313**	2-ciano-4-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)benzoato de metilo
	**314**	1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-ciano-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**315**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**316**	1-(benzo[d]tiazol-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

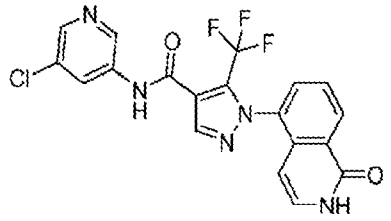
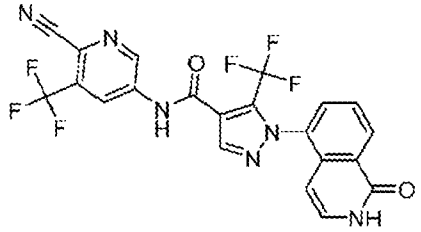
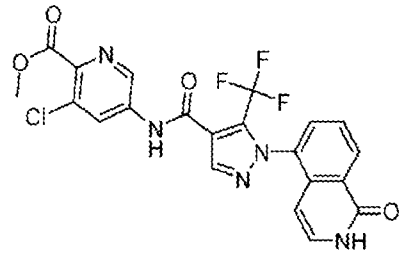
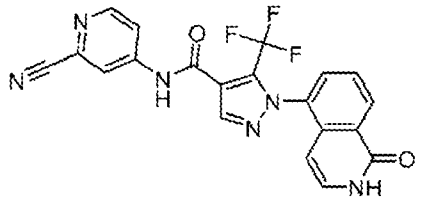
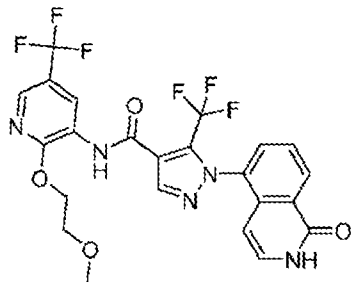
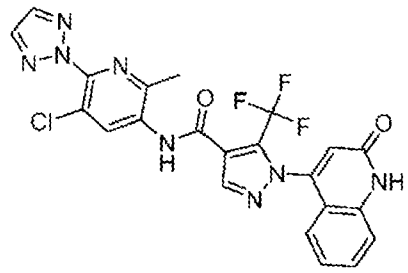
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**317**	N-(5-cloro-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**318**	N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**319**	1-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**320**	1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**321**	N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**322**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(dimetilamino)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**323**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(metilamino)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**324**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoro-1-(metilamino)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

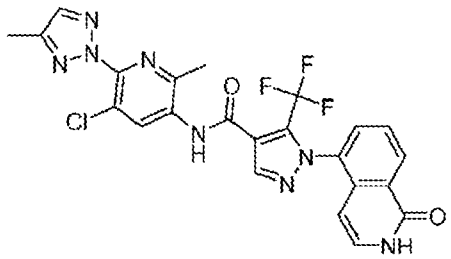
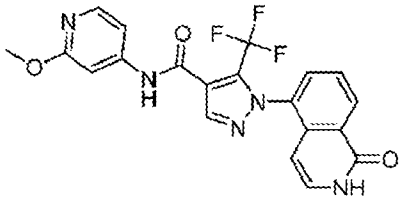
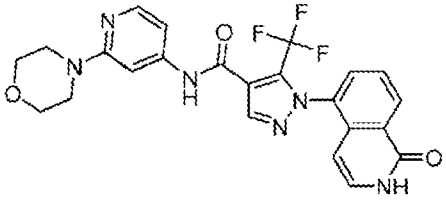
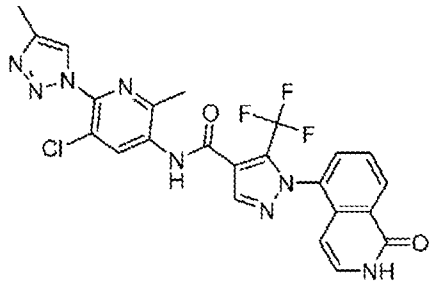
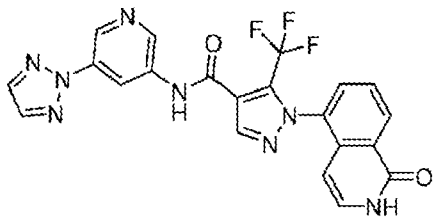
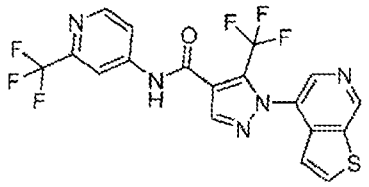
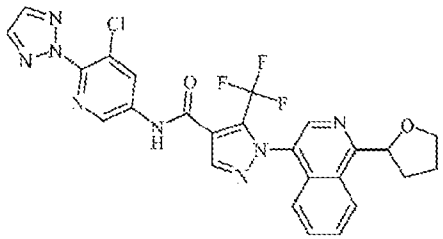
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**325**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoro-1-(metilamino)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**326**	1-(8-aminoquinolin-5-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**327**	1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**328**	1-(1-aminoisoquinolin-5-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**329**	1-(2-aminoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**330**	1-(1-aminoisoquinolin-5-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**331**	1-(2-aminoquinolin-5-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

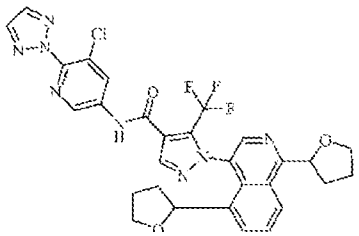
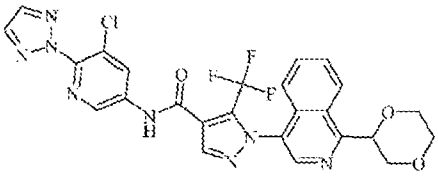
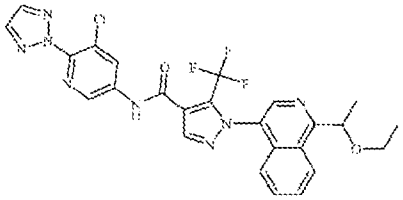
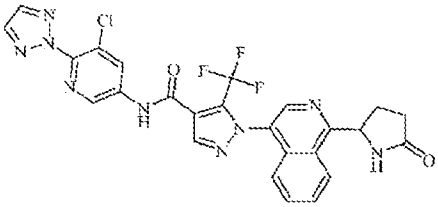
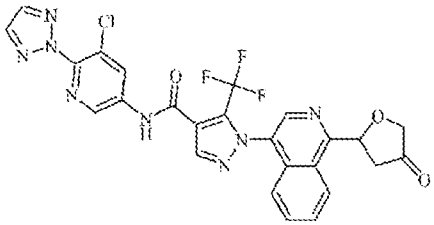
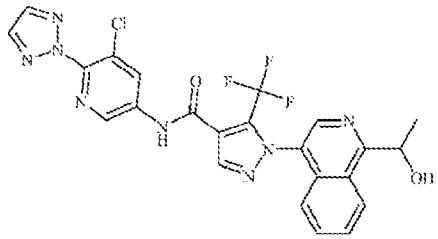
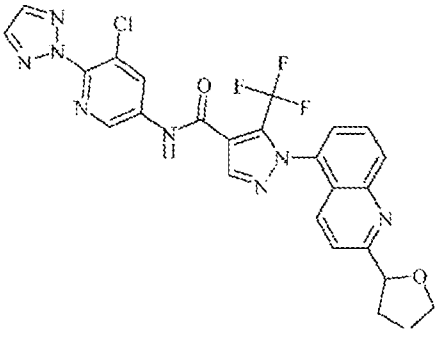
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**332**	1-(2-aminoquinolin-5-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**333**	1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**334**	1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(2,5-dimetil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**335**	1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**336**	1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**337**	1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**338**	1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

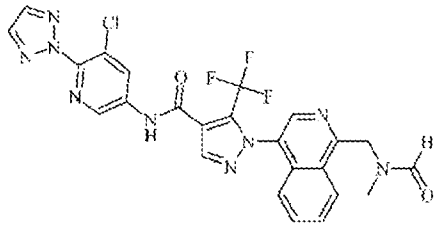
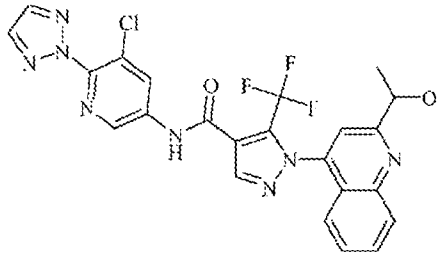
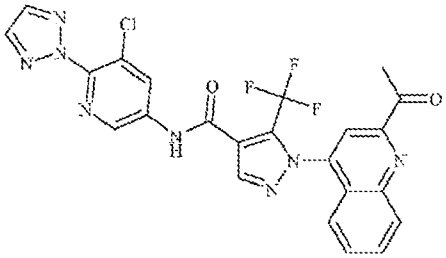
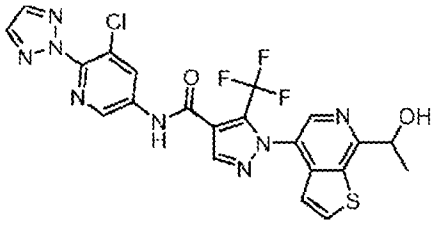
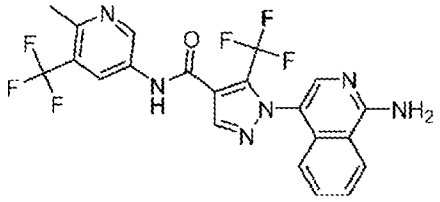
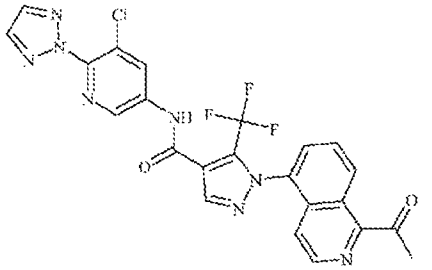
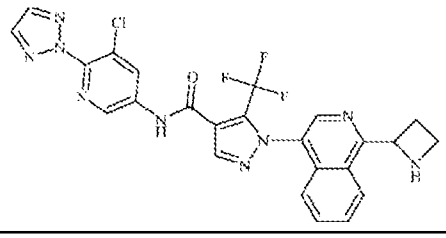
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**339**	1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**340**	1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(2-cianopiridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**341**	1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**342**	1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**343**	1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-bromo-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**344**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**345**	N-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

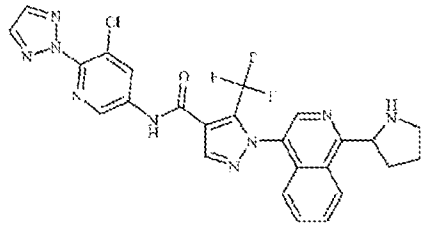
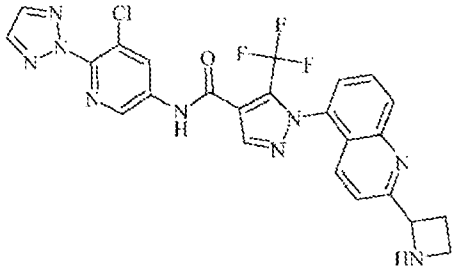
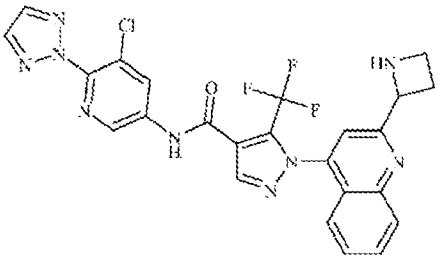
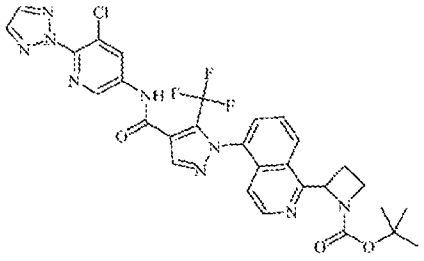
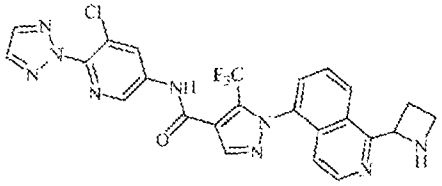
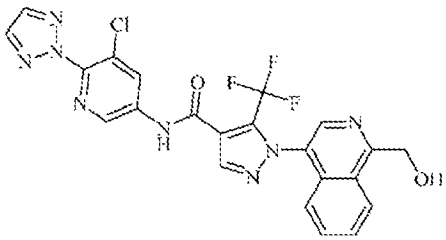
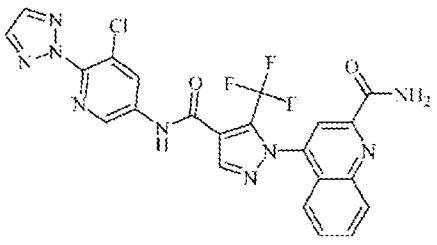
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**346**	N-(5-cianopiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**347**	N-(2-metilpiridin-4-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**348**	N-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**349**	1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-N-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**350**	N-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**351**	3-cloro-N,N-dimetil-5-(1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinamida
	**352**	3-cloro-N-metil-5-(1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinamida

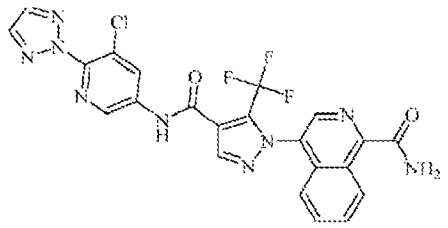
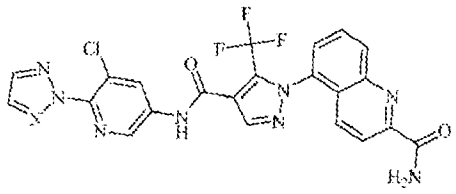
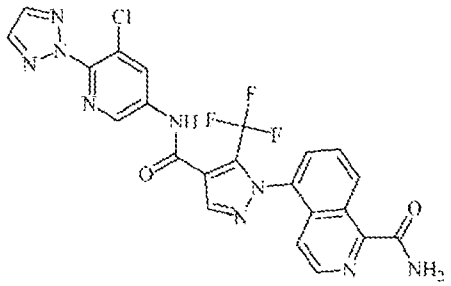
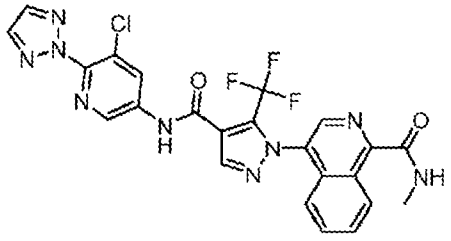
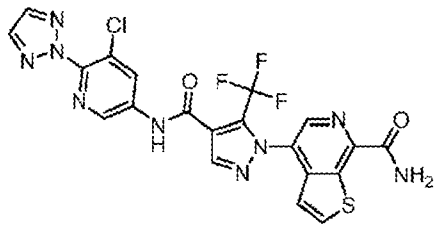
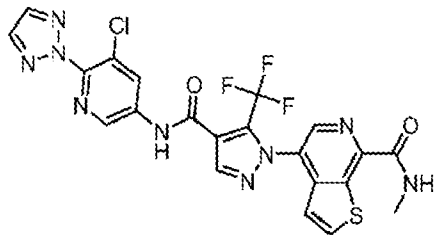
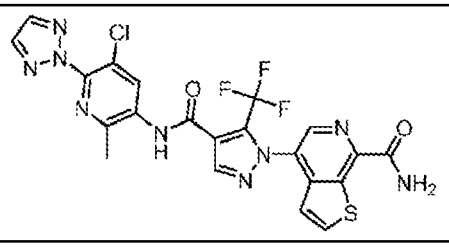
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**353**	N-(5-cloropiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**354**	N-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**355**	3-cloro-5-(1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinato de metilo
	**356**	N-(2-cianopiridin-4-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**357**	N-(2-(2-metoxietoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**358**	N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

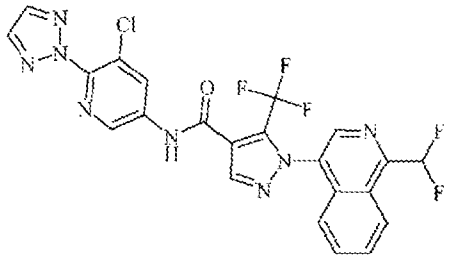
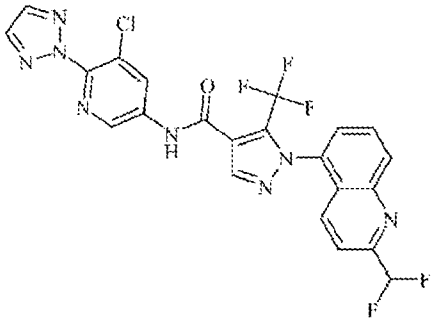
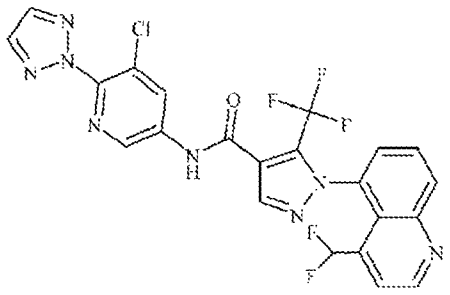
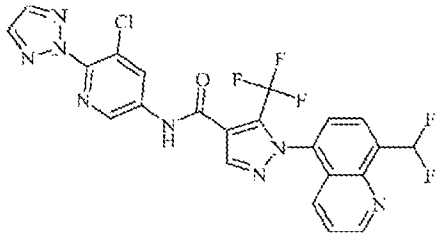
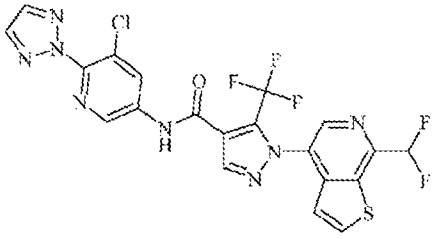
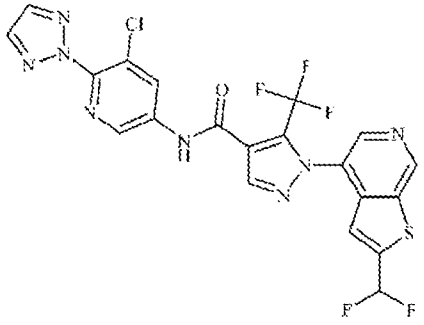
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**359**	N-(5-cloro-2-metil-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**360**	N-(2-metoxipiridin-4-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**361**	N-(2-morfolinopiridin-4-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**362**	N-(5-cloro-2-metil-6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**363**	N-(5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**364**	1-(tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**365**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(tetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

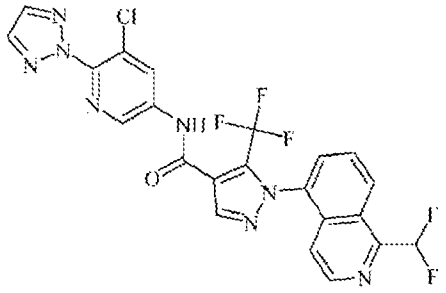
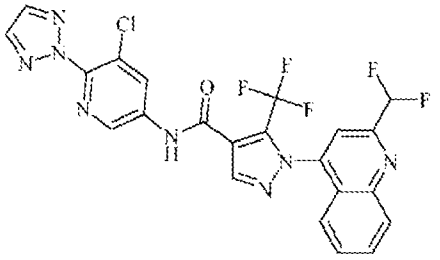
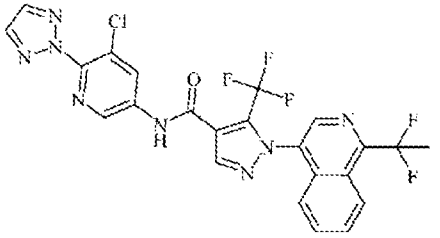
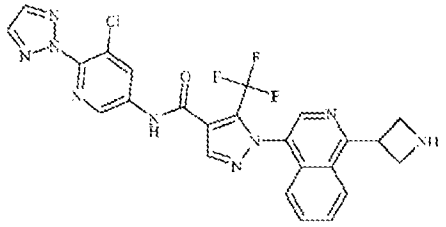
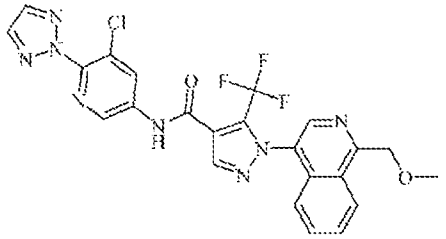
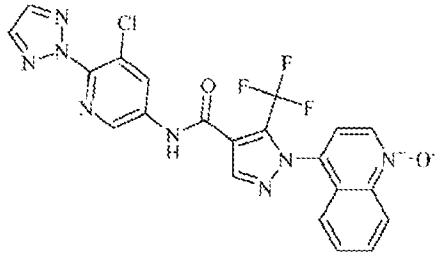
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**366**	1-(1,5-bis(tetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**367**	1-(1-(1,4-dioxan-2-il)isoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**368**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1-etoxietil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**369**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(5-oxopirrolidin-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**370**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(4-oxotetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**371**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1-hidroxietil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**372**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidrofuran-2-il)quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

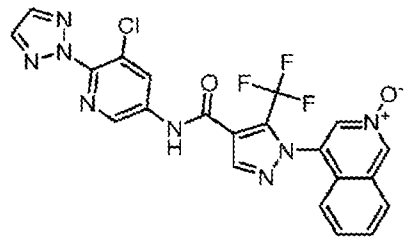
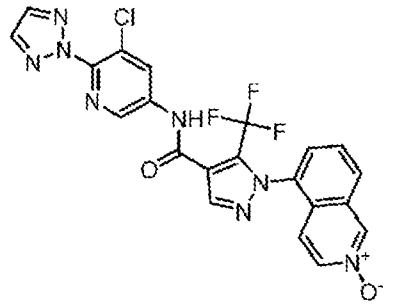
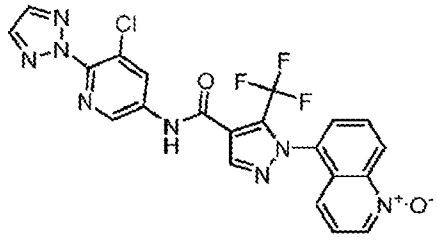
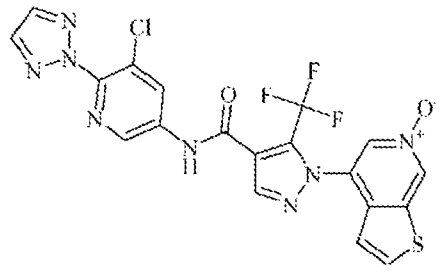
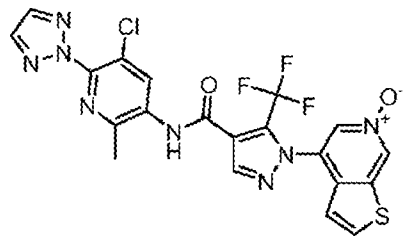
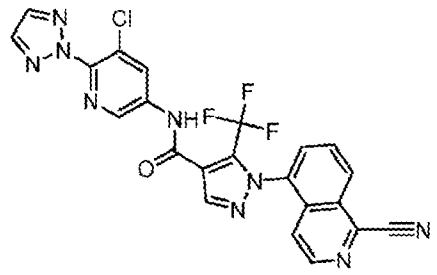
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**373**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-((N-metilformamido)metil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**374**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(1-hidroxietil)quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**375**	1-(2-acetilquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**376**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(1-hidroxietil)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**377**	1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**378**	1-(1-acetilisoquinolin-5-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**379**	1-(1-(azetidin-2-il)isoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

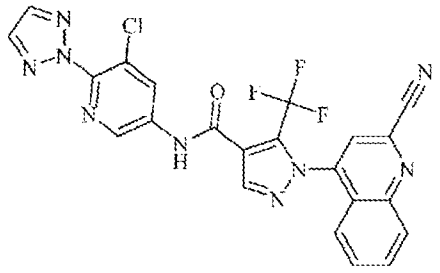
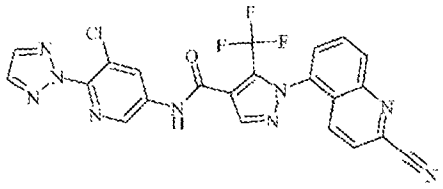
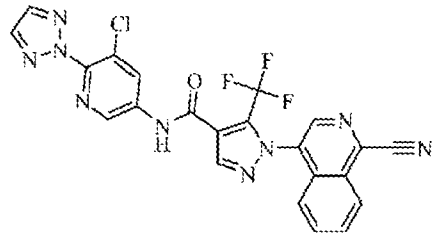
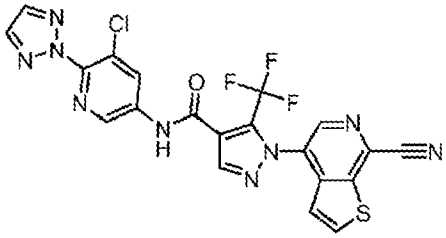
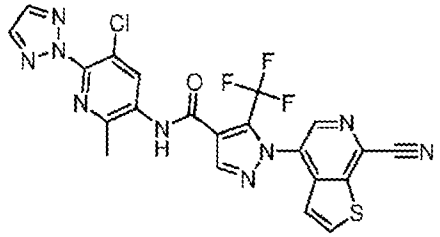
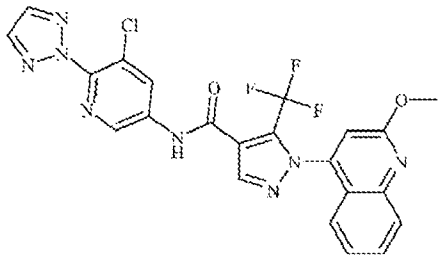
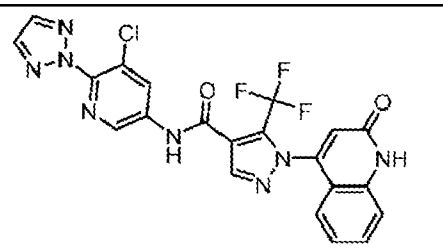
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**380**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(pirrolidin-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**381**	1-(2-(azetidin-2-il)quinolin-5-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**382**	1-(2-(azetidin-2-il)quinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**383**	2-(5-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo
	**384**	1-(1-(azetidin-2-il)isoquinolin-5-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**385**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(hidroximetil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**386**	4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolina-2-carboxamida

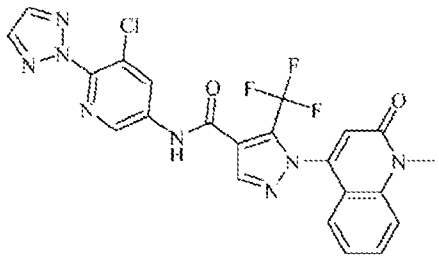
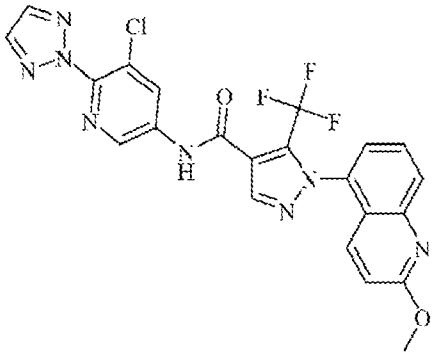
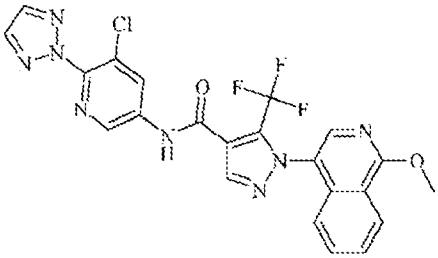
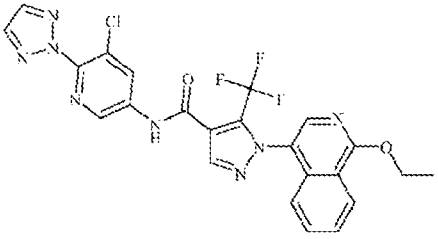
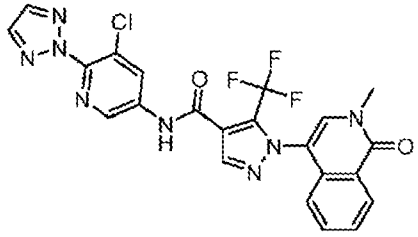
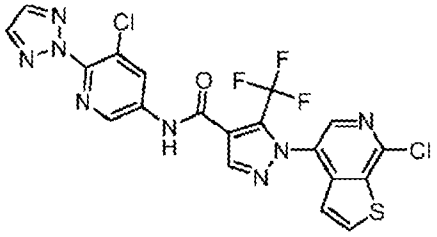
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**387**	4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolina-1-carboxamida
	**388**	5-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolina-2-carboxamida
	**389**	5-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolina-1-carboxamida
	**390**	4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-metilisoquinolina-1-carboxamida
	**391**	4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)tieno[2,3-c]piridina-7-carboxamida
	**392**	4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-metiltieno[2,3-c]piridina-7-carboxamida
	**393**	4-(4-((5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)tieno[2,3 -c]piridina-7-carboxamida

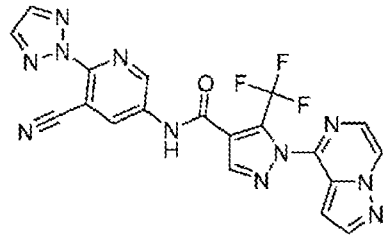
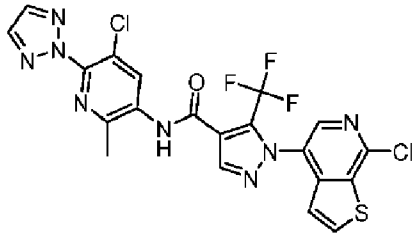
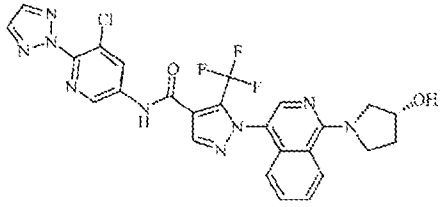
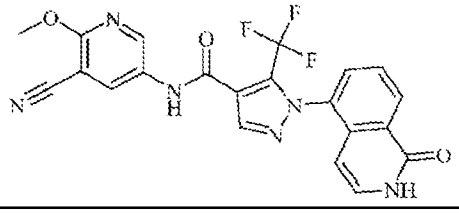
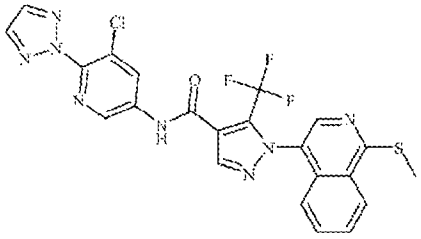
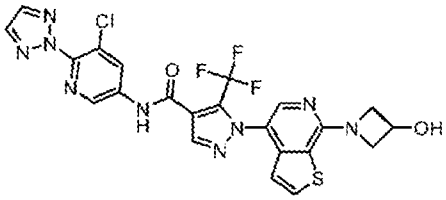
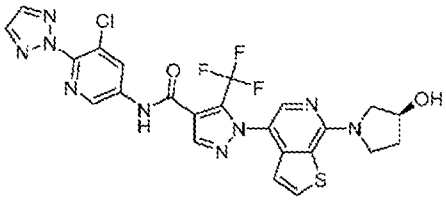
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**394**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(difluorometil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**395**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(difluorometil)quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**396**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(4-(difluorometil)quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**397**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-(difluorometil)quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**398**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(difluorometil)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**399**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(difluorometil)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

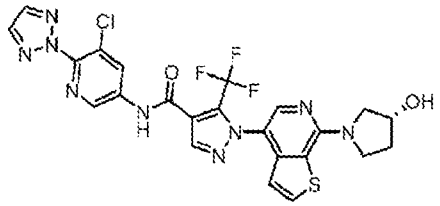
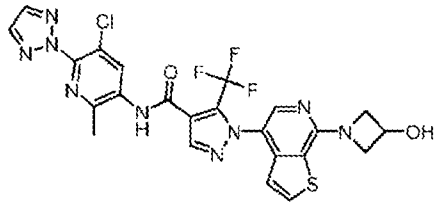
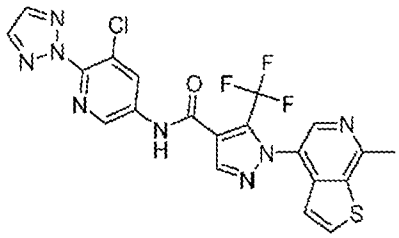
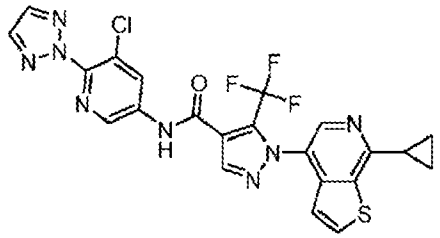
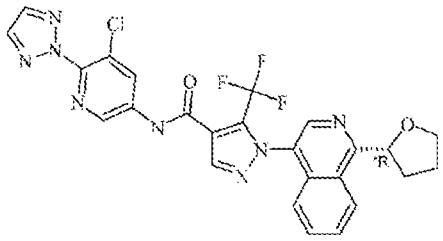
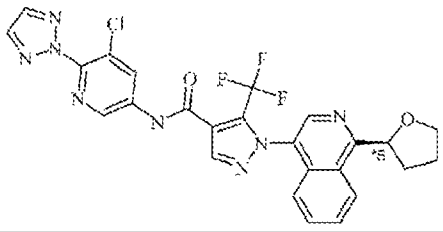
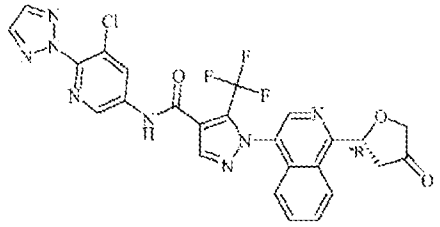
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**400**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(difluorometil)isoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**401**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(difluorometil)quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**402**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1,1-difluoroetil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**403**	1-(1-(azetidin-3-il)isoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**404**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(metoximetil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**405**	1-óxido de 4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolina

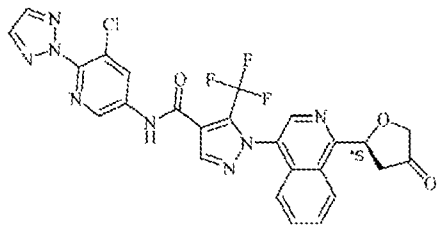
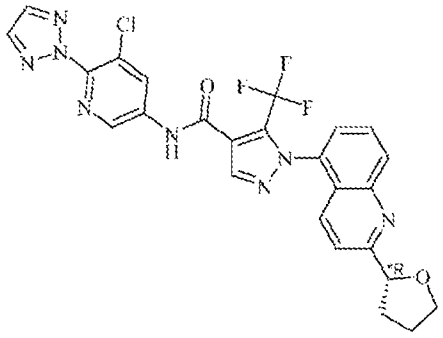
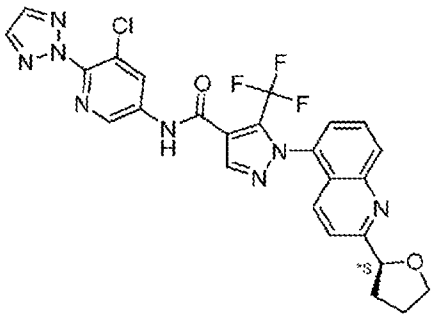
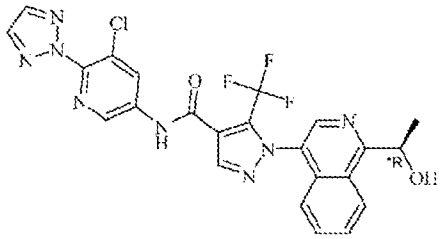
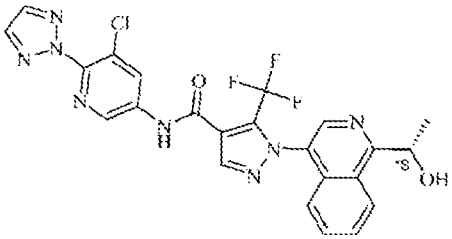
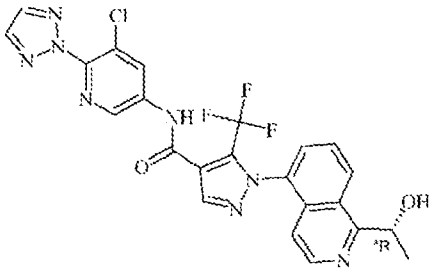
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**406**	2-óxido de 4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolina
	**407**	2-óxido de 5-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolina
	**408**	1-óxido de 5-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolina
	**409**	6-óxido de 4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)tieno[2,3-c]piridina
	**410**	6-óxido de 4-(4-((5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)tieno[2,3-c]piridina
	**411**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-cianoisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

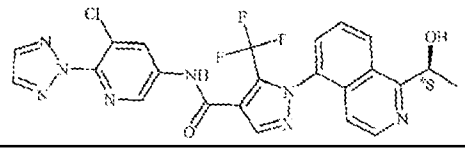
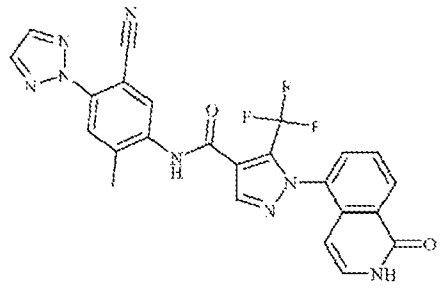
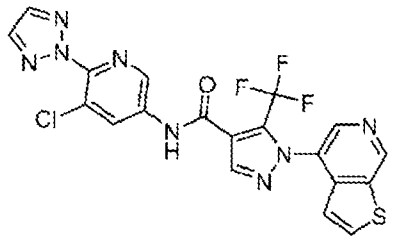
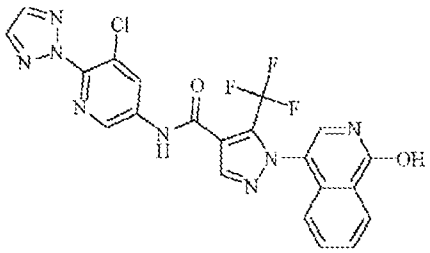
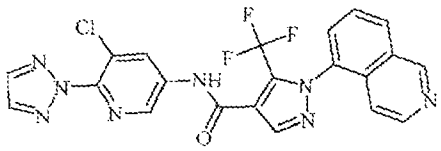
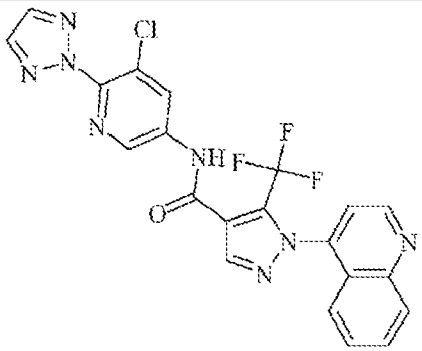
Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**412**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-cianoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**413**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-cianoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**414**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-cianoisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**415**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-cianotieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**416**	N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-cianotieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**417**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxiquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**418**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**419**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**420**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxiquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**421**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metoxiisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**422**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-etoxiisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**423**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**424**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-clorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**425**	N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**426**	N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-clorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**427**	(R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**428**	N-(5-ciano-6-metoxipiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**429**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(metiltio)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**430**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(3-hidroxiazetidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**431**	(S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**432**	(R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**433**	N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(3-hidroxiazetidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**434**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-metiltieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**435**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-ciclopropiltieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**436**	(*R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(tetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**437**	(*S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(tetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**438**	(*R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(4-oxotetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**439**	(*S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(4-oxotetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**440**	(*R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidrofuran-2-il)quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**441**	(*S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidrofuran-2-il)quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**442**	(*R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1-hidroxietil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**443**	(*S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1-hidroxietil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**444**	(*R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1-hidroxietil)isoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

Estructura	Núm. de compuesto	Nombre de compuesto
	**445**	(*S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1-hidroxietil)isoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**446**	N-(5-ciano-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**447**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**448**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-hidroxiisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**449**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
	**450**	N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida

En una realización adicional, la invención se dirige a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

N-(2-cianopiridin-4-il)-1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cianopiridin-3-il)-1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metilisoquinolin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-3-clorofenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-isobutil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-etil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-metoxipiridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-isopropil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(6-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(4-metilisoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(benzofuran-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(1-metoxietil)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(6-metilisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(6-ciano-5-fluoropiridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

3-cloro-5-(3-cloro-5-(1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinamido)picolinato de metilo;

N-(5-cloro-6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1-(isoquinolin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-3-clorofenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(3-ciano-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(3-ciano-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(tiazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-metil-1-(quinolin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metilisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(6-fluoroquinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1H-indazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(4-aminobutil)-3-cloro-5-(1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinamida;

1-(isoquinolin-4-il)-N-(2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

6-cloro-4-(1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinato de metilo;

4-(1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinato de metilo N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(2-cianopiridin-4-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-ciclopropoxipiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-etoxipiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cianopiridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(6-(4-aminobutoxi)-5-cianopiridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-metoxipiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(8-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-ciclopropoxipiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[3,2-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(cinnolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(furo[3,2-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(8-cloro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(8-cloro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(furo[2,3-c]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1,6-naftiridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(6-(4-(4-aminobutil)piperazina-1-carbonil)-5-cianopiridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(ftalazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(1H-imidazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinoxalin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

2-(5-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo;

N -(3-(metilsulfonil)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1,5-bis(tetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-(azetidin-2-il)isoquinolin-5-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(3-(metilsulfonil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-7-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(2-(azetidin-2-il)quinolin-5-il)- N -(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(benzo[d]tiazol-4-il)-N-(2,5-dimetil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-metil-6-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(2,5-dietil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(difluorometil)quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilbenzo[d]oxazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxiquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-aminoisoquinolin-5-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-cianoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(2-cloroquinolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-cloroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidrofuran-2-il)quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

5-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolina-2-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1,6-naftiridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

(*R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1-hidroxietil)isoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(benzo[d]tiazol-4-il)-N-(5-ciano-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

(*R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidrofuran-2-il)quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(5-ciano-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

ácido 2-(2-cloro-4-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;

N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

(*S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1-hidroxietil)isoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(2-metilpiridin-4-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-(azetidin-3-il)isoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,5-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

ácido 1-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;

N-(5-metoxi-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(4-aminobutil)-3-ciano-5-(1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinamida;

ácido 2-ciano-4-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)benzoico N-(4-(4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)-3-metilfenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(2-aminoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-indazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-aminoisoquinolin-5-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-metil-6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-etoxiisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-(azetidin-2-il)isoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(2-aminoquinolin-5-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-acetilisoquinolin-5-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(4-(difluorometil)quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(pirrolidin-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(2,5-dimetil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(2-aminoquinolin-5-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

2-(2-cloro-4-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(metiltio)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-fluoro-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilbenzo[d]tiazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-ciano-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(2-acetilquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilbenzo[d]tiazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(6-(5-(aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(2-(azetidin-2-il)quinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1-etoxietil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo

1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-2-etil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(difluorometil)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3 -triazol-2-il)piridin-3 -il)-1-(imidazo[1,2-a]pirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxiquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(2, 5-dimetil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(benzo[d]tiazol-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(5-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

ácido 3-(3-ciano-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico;

1-(benzo[d]tiazol-4-il)-N-(5-ciano-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(6-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

2-(2-cloro-4-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo;

N-(5-ciano-6-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinato de metilo;

N-(6-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cianopiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(dimetilamino)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-(difluorometil)quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

(*R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(4-oxotetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilfuro[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(difluorometil)isoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(5-fluoroquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(4-fluoroisoquinolin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

5-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolina-1-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(metilamino)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

(*S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1-hidroxietil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1,1-difluoroetil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

5-cloro-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metoxiisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

(*S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(4-oxotetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

(*S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(tetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-indazol-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(5-oxopirrolidin-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

3-(3-ciano-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo;

N-(5-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1,5-naftiridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(5-((dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilbenzo[d]oxazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(6-(4-(aminometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-cloro-2-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-((N-metilformamido)metil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3 -triazol-2-il)piridin-3 -il)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1,7-naftiridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-2-metil-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(2-aminobenzo[d]tiazol-7-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isotiazolo[5,4-b]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(1H-pirrol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(2-aminobenzo[d]tiazol-7-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(benzo[d]isoxazol-3-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoro-1-(metilamino)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

5-bromo-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-cianoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-cloroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-(1,4-dioxan-2-il)isoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1H-indazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolina-2-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(5-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(4-oxotetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(6-(4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(benzo[d]tiazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

(*R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(tetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-bromo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(difluorometil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(metoximetil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(1-hidroxietil)quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(benzo[d]isotiazol-3-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(furo[2,3-d]pirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

6-óxido de 4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)tieno[2,3-c]piridina;

1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-metoxipiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-2-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinazolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

(*R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1-hidroxietil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-cianoisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-2-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1-hidroxietil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(difluorometil)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(tetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(4-(metoximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(4-(4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)-3-clorofenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(benzo[d]tiazol-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-hidroxiisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(difluorometil)quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoro-1-(metilamino)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-2-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

(*R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(hidroximetil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(benzo[d]oxazol-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-(4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-1-(quinolin-S-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(8-aminoquinolin-5-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-óxido de 4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolina;

N-(5-ciano-6-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

2-ciano-4-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)benzoato de metilo;

N-(6-(5-amino-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(4-ciano-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-ciano-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(6-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-cianopiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(6-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoro-1-hidroxiisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(benzo[d]tiazol-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolina-1-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1,7-naftiridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

2-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H- 1,2,3 -triazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-c]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(1-hidroxietil)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

2-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo;

N-(5-cloro-6-(4-((dimetilamino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-bromo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-cianoisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(6-(4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(6-(4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-amino-8-fluoroisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(3-ciano-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(4-aminonaftalen-1-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-Dquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-D-quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-bromo-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-b]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(5-fluoronaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-hidroxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(benzo[d]tiazol-7-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(benzo[d]tiazol-7-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-amino-8-fluoroisoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

ácido 2-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(furo[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)tieno[2,3-c]piridina-7-carboxamida;

1-(7-(3-hidroxiazetidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-bromo-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-2-metil-6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(2-morfolinopiridin-4-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(2-metoxipiridin-4-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-etinil-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-2-metil-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

(*R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-clorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

(*S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-cianotieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(3-hidroxiazetidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

4-(4-((5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)tieno[2,3-c]piridina-7-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-ciclopropiltieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-metiltieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-cianotieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-metiltieno[2,3-c]piridina-7-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(3-hidroxiazetidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-clorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-N-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

3-cloro-N,N-dimetil-5-(1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinamida

1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(2-cianopiridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

3-cloro-N-metil-5-(1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinamida;

1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloropiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

3-cloro-5-(1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinato de metilo;

1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(2-cianopiridin-4-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-)pirazol-4-carboxamida;

N-(2-(2-metoxietoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

*S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidrofuran-2-il)quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

o un enantiómero, solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.

Para uso en medicina, las sales de compuestos de fórmula (I) se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de fórmula (I) o de las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de fórmula (I) contienen un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de estos pueden incluir sales de metales alcalinos tales como sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, tales como sales de amonio cuaternario. Por lo tanto, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de la N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro y valerato.

Los ácidos y bases representativos que se pueden utilizar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos que incluyen el ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-camfórico, ácido camforsulfónico, ácido (+)-(1S)-camfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido -oxoglutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico; y bases que incluyen amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilenodiamina, *N*-metilglucamina, hidrabamina, *1H*-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

Las realizaciones de la presente invención incluyen profármacos de compuestos de fórmula (I). En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. Por lo tanto, en los métodos para tratar o prevenir de las realizaciones de la presente invención, el término "administrar" abarca el tratamiento o la prevención de las diversas enfermedades, afecciones, síndromes y trastornos descritos con el compuesto descrito específicamente o con un compuesto que puede no haberse descrito específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* después de la administración a un paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados que sean profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Cuando los compuestos según las realizaciones de esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir en forma de polimorfos y, como tales, se pretende que se incluyan en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también pretenden estar incluidos dentro del alcance de esta invención. El experto en la materia entenderá que el término compuesto, como se usa en el presente documento, incluye compuestos solvatados de fórmula (I).

Cuando los procesos para la preparación de los compuestos según ciertas realizaciones de la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o se pueden preparar enantiómeros individuales mediante la síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componentes mediante técnicas convencionales tales como la formación de pares diastereoméricos mediante la formación de sales con un ácido ópticamente activo tal como el ácido (-)-di-p-

toluoil-d-tartárico y/o el ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico seguido por cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de amidas o ésteres diastereoméricos, seguida de una separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Como alternativa, los compuestos pueden resolverse utilizando una columna de HPLC quiral.

Una realización de la presente invención se refiere a una composición, que incluye una composición farmacéutica, que comprende, que consiste en y/o que consiste esencialmente en el (+)-enantiómero de un compuesto de fórmula (I), en donde dicha composición está sustancialmente exenta de (-)-isómero de dicho compuesto. En el presente contexto, sustancialmente exento significa menos de aproximadamente un 25 %, preferiblemente menos de aproximadamente un 10 %, más preferiblemente menos de aproximadamente un 5 %, aún más preferiblemente menos de aproximadamente un 2 %, e aún más preferiblemente menos de aproximadamente un 1 % del (-)-isómero, que se calcula como

$$\%\,(+)\text{ - enantiómero} = \frac{(masa\,(+)\text{ - enantiómero})}{(masa\,(+)\text{ - enantiómero}) + (masa\ \ (-)\text{ - enantiómero})} \times 100$$

Otra realización de la presente invención es una composición, que incluye una composición farmacéutica, que comprende, consiste en y consiste esencialmente en el (-)-enantiómero de un compuesto de fórmula (I), en donde dicha composición está sustancialmente exenta del (+)-isómero de dicho compuesto. En el presente contexto, sustancialmente exento/a de significa menos de aproximadamente un 25 %, preferiblemente menos de aproximadamente un 10 %, más preferiblemente menos de aproximadamente un 5 %, aún más preferiblemente menos de aproximadamente un 2 %, y aún más preferiblemente menos de aproximadamente un 1 % del (+)-isómero, que se calcula como

$$\%\,(-)\text{ - enantiómero} = \frac{(masa\,(-)\text{ - enantiómero})}{(masa\,(+)\text{ - enantiómero}) + (masa\ \ (-)\text{ - enantiómero})} \times 100$$

Se pretende que, dentro del alcance de la presente invención, uno o más elementos, en particular cuando se mencionan en relación con un compuesto de fórmula (I), comprendan todos los isótopos y mezclas isotópicas de dicho elemento o elementos, ya sea de origen natural o producido sintéticamente, ya sea con abundancia natural o en una forma enriquecida isotópicamente. Por ejemplo, una referencia al hidrógeno incluye dentro de su alcance ^{3}H, ^{2}H (D) y ^{3}H (T). Asimismo, las referencias al carbono y al oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente ^{12}C, ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O. Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. Los compuestos radiomarcados de fórmula (I) pueden comprender uno o más isótopos radiactivos seleccionados del grupo de ^{3}H, ^{11}C, ^{18}F, ^{122}I, ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br y ^{82}Br. Preferiblemente, el isótopo radioactivo se selecciona del grupo de ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C y ^{18}F.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de las diversas realizaciones de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas que participan. Esto se puede conseguir utilizando grupos protectores convencionales tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, segunda edición, J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991; y T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

Aun cuando los compuestos de las realizaciones de la presente invención (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos farmacéuticamente aceptables) se pueden administrar solos, por lo general se administrarán mezclados con un portador farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable seleccionado teniendo en cuenta la vía de administración prevista y las prácticas farmacéuticas o veterinarias convencionales. Por lo tanto, las realizaciones particulares de la presente invención se refieren a composiciones farmacéuticas y veterinarias que comprenden compuestos de fórmula (I) y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, excipiente farmacéuticamente aceptable y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

A modo de ejemplo, en las composiciones farmacéuticas de las realizaciones de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden mezclar con cualquier (cualesquier) aglutinante(s), lubricante(s), agente(s) de suspensión, agente(s) de recubrimiento, agente(s) solubilizantes y combinaciones de los mismos.

Las formas farmacéuticas orales sólidas, tales como comprimidos o cápsulas, que contienen los compuestos de la presente invención se pueden administrar en al menos una forma farmacéutica cada vez, según proceda. También es posible administrar los compuestos en formulaciones de liberación sostenida.

Las formas orales adicionales en las que se puede administrar los compuestos de la presente invención incluyen elixires, soluciones, jarabes y suspensiones; conteniendo cada uno opcionalmente agentes saborizantes y agentes colorantes.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar mediante inhalación (intratraqueal o intranasal) o en forma de un supositorio o pesario, o se pueden aplicar por vía tópica en forma de una loción, solución, crema, pomada o polvo espolvoreable. Por ejemplo, se pueden incorporar en una crema que comprenda, consista en y/o consista esencialmente en una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. También se pueden incorporar a una concentración de entre aproximadamente un 1 % y aproximadamente un 10 % en peso de la crema, en una pomada que comprenda, consista en y/o consista esencialmente en una base de cera o parafina blanda junto con cualesquier estabilizador y conservante que se necesiten. Un medio alternativo de administración incluye la administración transdérmica utilizando un parche transdérmico o cutáneo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención (así como los compuestos de la presente invención solos) también se pueden inyectar por vía parenteral, por ejemplo, por vía intracavernosa, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica o intratecal. En este caso, las composiciones también incluirán al menos uno de un portador adecuado, un excipiente adecuado y un diluyente adecuado.

Para la administración parenteral, es mejor utilizar las composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales y monosacáridos para hacer que la solución sea isotónica respecto a la sangre.

Para la administración bucal o sublingual, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar en forma de comprimidos o grageas, que se pueden formular de una manera convencional.

A modo de un ejemplo adicional, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos uno de los compuestos de fórmula (I) como el principio activo pueden prepararse mezclando el/los compuesto(s) con un portador farmacéuticamente aceptable, un diluyente farmacéuticamente aceptable y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable según técnicas de obtención de fórmulas magistrales farmacéuticas convencionales. El portador, excipiente y diluyente puede adoptar una gran variedad de formas, dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral, etc.). Por lo tanto, para los preparados orales líquidos tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones, los portadores, excipientes y diluyentes adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para los preparados orales sólidos tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los portadores, excipientes y diluyentes adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Los preparados orales sólidos también pueden estar recubiertos opcionalmente con sustancias tales como azúcares, o pueden tener un recubrimiento entérico de manera que se module el sitio principal de absorción y desintegración. Para la administración parenteral, el portador, excipiente y diluyente incluirán normalmente agua estéril y se pueden añadir otros componentes para incrementar la solubilidad y conservación de la composición. Las suspensiones o soluciones inyectables también se pueden preparar utilizando portadores acuosos junto con aditivos apropiados tales como solubilizantes y conservantes.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica del mismo incluye un rango de dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3000 mg, o cualquier cantidad o rango particular dentro del mismo, en particular de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, o cualquier cantidad o rango particular dentro del mismo, o, más particularmente, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, o cualquier cantidad o rango particular dentro del mismo, de ingrediente activo en un régimen de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 veces por día para un peso humano promedio (70 kg); aunque es evidente para un experto en la técnica que la cantidad terapéuticamente eficaz para un compuesto de fórmula (I) variará al igual que las enfermedades, síndromes, afecciones y trastornos que se estén tratando.

Para la administración oral, se proporciona preferiblemente una composición farmacéutica en forma de comprimidos que contienen aproximadamente 1,0, aproximadamente 10, aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250 y aproximadamente 500 miligramos de un compuesto de Formula (I).

Una realización de la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica para administración oral, que comprende un compuesto de fórmula (I) en una cantidad de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 500 mg.

De forma ventajosa, un compuesto de fórmula (I) puede administrarse en una dosis diaria única, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres y (4x) diariamente.

Las dosis óptimas de un compuesto de fórmula (I) que se han de administrar se pueden determinar fácilmente y variarán según el compuesto particular utilizado, el modo de administración, la concentración del preparado y el avance de la enfermedad, síndrome, afección o trastorno. Además, los factores asociados con el sujeto particular que se está tratando, que incluyen el sexo, la edad, el peso, la dieta y el tiempo de administración del sujeto, harán que sea

necesario ajustar la dosis para conseguir un nivel terapéutico adecuado y el efecto terapéutico deseado. Las dosis anteriores son, por lo tanto, ilustrativas del caso promedio. Obviamente, pueden darse casos individuales en donde sean necesarias dosis más elevadas o más bajas y tales casos se encuentran dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse en cualquiera de las composiciones y pautas posológica anteriores o por medio de las composiciones y pautas posológica establecidas en la técnica siempre que se requiera el uso de un compuesto de fórmula (I) para un sujeto que lo necesite.

En una realización, los cánceres que se tratan beneficiosamente con inhibidores de MALT1 de la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, linfomas, leucemias, carcinomas y sarcomas, p. ej., linfoma no hodgkiniano, linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG), linfoma de células del manto (LCM), linfoma folicular (LF), linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (LTLAM), linfoma de zona marginal, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda de células T, plasmocitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia megacarioblástica, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritoleucemia, cerebro (gliomas), glioblastomas, cáncer de mama, cáncer colorrectal/de colon, cáncer de próstata, cáncer de pulmón incluyendo el de células no pequeñas, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, carcinoma de células escamosas, cáncer de ovario, sarcoma, osteosarcoma, cáncer de tiroides, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, cáncer testicular, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, meduloblastoma, neuroblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer renal, cáncer urotelial, cáncer de vulva, cáncer de esófago, cáncer de glándulas salivales, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca y GIST (tumor del estroma gastrointestinal).

En otra realización, los inhibidores de MALT1 de la presente invención pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades inmunitarias que incluyen, pero sin limitarse a, trastornos autoinmunitarios e inflamatorios, p. ej., artritis, enfermedad inflamatoria intestinal, gastritis, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa, pancreatitis, enfermedad de Crohn, celiaquía, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, fiebre reumática, gota, rechazo o trasplantes de órganos, rechazo crónico de aloinjerto, enfermedad de injerto contra hospedador aguda o crónica, dermatitis que incluye la atópica, dermatomiositis, psoriasis, enfermedades de Behcet, uveítis, miastenia grave, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjoergen, trastornos ampollosos, síndromes de vasculitis mediada por anticuerpos, vasculitis por inmunocomplejos, trastornos alérgicos, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística, neumonía, enfermedades pulmonares que incluyen edema, embolia, fibrosis, sarcoidosis, hipertensión y enfisema, silicosis, insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedad BENTA, beriliosis y polimiositis.

En otra realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención se pueden emplear combinados con uno o más agentes medicinales diferentes, más particularmente con otros agentes anticancerígenos, por ejemplo, agentes quimioterápicos, antiproliferativos o inmunomoduladores, o con adyuvantes en la terapia contra el cáncer, por ejemplo, agentes inmunosupresores o antiinflamatorios.

Las posibles combinaciones de los compuestos de la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, inhibidores de BTK (tirosina quinasa de Bruton) tales como ibrutinib, inhibidores de SYK, inhibidores de PKC, inhibidores de la ruta de PI3K, inhibidores de la familia de BCL, inhibidores de JAK, inhibidores de quinasa PIM, rituximab u otros anticuerpos de unión a antígeno de células B, así como agentes de redirección de células inmunitarias (p. ej., blinatumomab o células T CAR) y agentes inmunomoduladores tales como el daratumumab, anticuerpos anti-PD1 y anticuerpos anti-PD-L1.

Métodos sintéticos generales

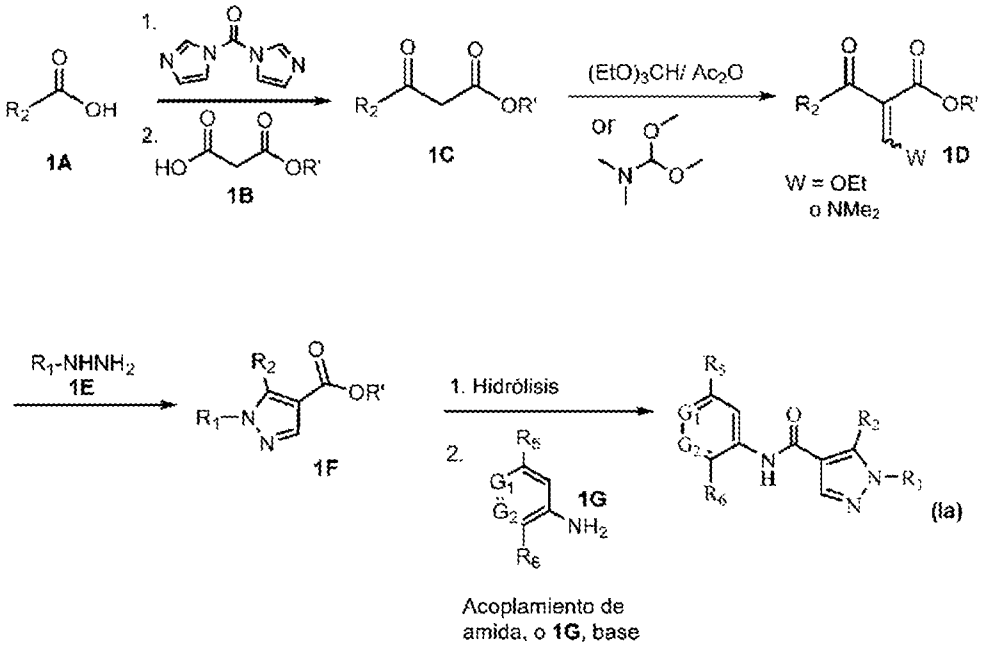
Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con los métodos de síntesis generales descritos a continuación e ilustrados en los esquemas y ejemplos a continuación. Dado que los esquemas son una ilustración, la invención no debe interpretarse como limitada por las reacciones químicas y las condiciones descritas en los esquemas y ejemplos. Los compuestos análogos a los compuestos objetivo de estos ejemplos pueden prepararse según rutas similares. Los compuestos descritos son útiles como agentes farmacéuticos como se describe en la presente descripción. Los diversos materiales de partida utilizados en los esquemas y ejemplos están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos bien dentro de la habilidad de personas versadas en la técnica.

Las abreviaturas usadas en la presente memoria descriptiva, particularmente los esquemas y ejemplos, son las siguientes:

ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
Boc	carbamato de terc-butilo
BuLi	butillitio

Cbz	carbamato de bencilo
DCM	diclorometano
DMA	dimetilacetamida
DME	etilenglicol dimetil éter
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EA	acetato de etilo
Et	etilo
Et_2O	dietiléter
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	alcohol etílico
FCC	cromatografía ultrarrápida en columna
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
HCHO	formaldehído
HCl	ácido clorhídrico
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
KCN	cianuro de potasio
LCMS	cromatografía líquida de alta presión con espectrómetro de masas
LDA	diisopropilamida de litio
LiOH	hidróxido de litio
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	alcohol metílico
mg	miligramo
min	minuto
NaCN	cianuro de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
NaOtBu	terc-butóxido de sodio
NH_4Cl	cloruro de amonio
Pd/C	paladio sobre carbón
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibencilideneacetona)dipaladio
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio
$Pd(OAc)_2$	diacetato de paladio
$Pd(PPh_3)_4$	tetraquis(trifenilfosfina)paladio
PPh_3	trifenilfosfina
p-TSOH	ácido para-toluensulfónico
t.a. o TA	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TMSI	yodotrimetilsilano
t-Bu	terc-butilo
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
Xphos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

Los compuestos de la fórmula (Ia), en donde R_7 es hidrógeno, pueden prepararse según el proceso descrito en el esquema 1.

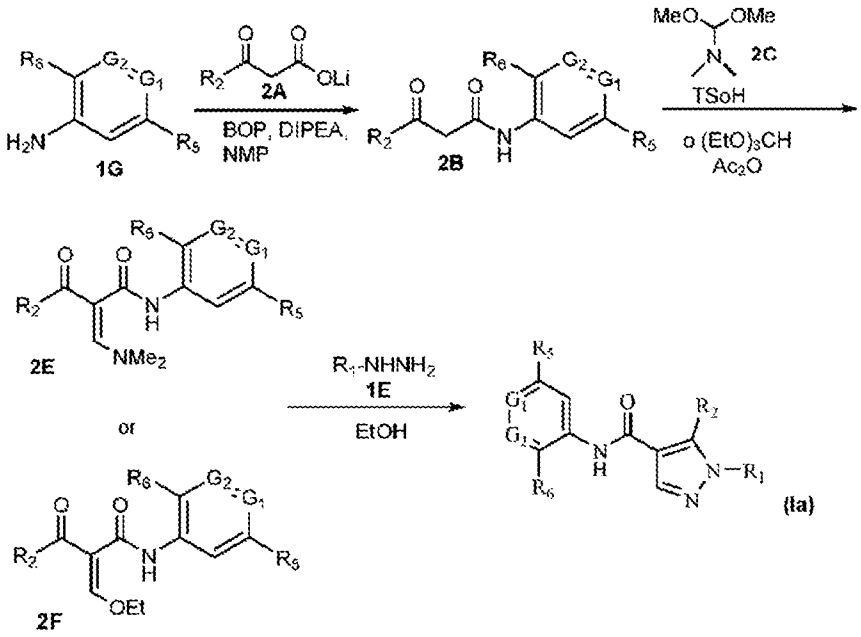


Un ácido carboxílico de fórmula **(1A)** se puede tratar con carbonildiimidazol, seguido de la adición de un monoéster de ácido malónico de fórmula **(1B)**, en donde R' es alquilo C_{1-4}, y una base, tal como cloruro de isopropilmagesio, para producir un cetoéster de fórmula **(1C)**. La condensación con ortoformiato de trietilo en anhídrido acético o con 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina puede producir un éster de 2-etoximetilideno-3-oxo (o éster de 2-((dimetilamino)metilideno-3-oxo)) de fórmula (**1D**). Un compuesto de fórmula (**1D**) se puede hacer reaccionar con una hidrazina de fórmula (**1E**) para proporcionar un pirazol de fórmula **(1F)**. La hidrólisis del grupo éster puede efectuarse mediante tratamiento con hidróxido de sodio acuoso en presencia de un codisolvente de alcohol, para proporcionar el producto intermedio de ácido carboxílico correspondiente, que, posteriormente, puede convertirse en un compuesto de fórmula (**I**), tras el acoplamiento de amida con un compuesto de fórmula **(1G)**. El acoplamiento de amida puede realizarse, por ejemplo, en presencia de oxicloruro de fósforo en piridina para proporcionar el cloruro de ácido correspondiente, seguido de tratamiento con un compuesto de fórmula **(1G)** en presencia de una base. En una realización, la reacción de acoplamiento de amida se lleva a cabo en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida adecuado tal como HATU, en presencia de una base tal como, pero sin limitación, diisopropiletilamina.

Alternativamente, el éster de pirazol de fórmula (**1F**) puede convertirse directamente en un compuesto de fórmula (**I**) mediante tratamiento con un compuesto de fórmula (**1G**) y una base, tal como terc-butóxido de potasio.

Una ruta alternativa a los compuestos de la fórmula (Ia), en donde R_7 es hidrógeno, se ilustra en el esquema 2.

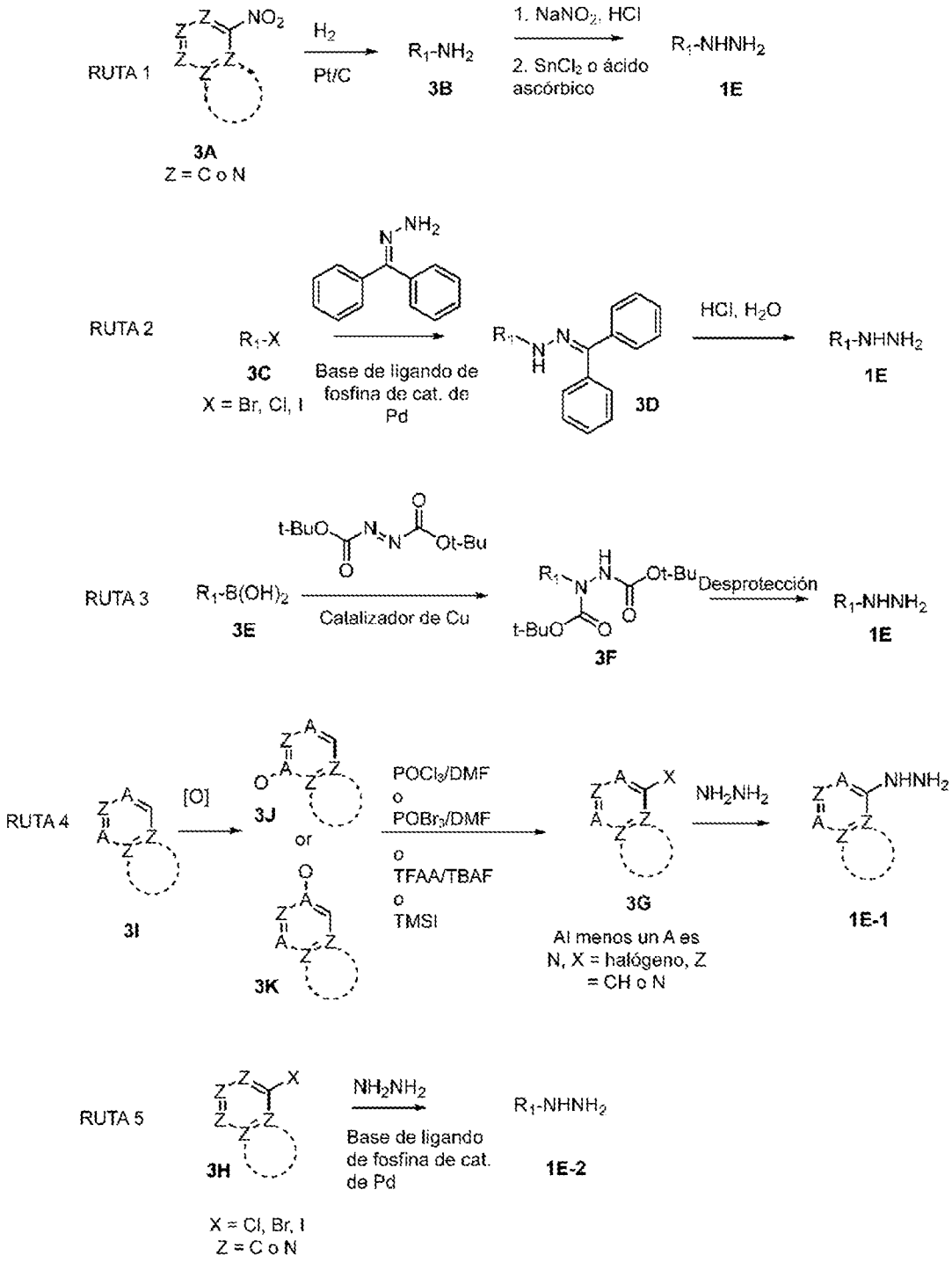
Scheme 2



La anilina **(1G)** se puede acoplar con un acetoacetato de litio de fórmula **(2A)** en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como BOP, una base, tal como DIPEA, y un disolvente, tal como NMP, para proporcionar un compuesto de fórmula **(2B)**. A continuación, un compuesto de fórmula **(2B)** se puede hacer reaccionar con DMF-DMA **(2C)** en presencia de un ácido, tal como TsOH, o hacer reaccionar con trietoximetano **(2D)** en AcOH, para proporcionar un compuesto de fórmula **(2E)** o **(2F)**, respectivamente. A continuación, un compuesto de fórmula **(2E)** o **(2F)** se puede tratar con una hidrazina de fórmula **(1E)** para proporcionar un compuesto de fórmula (**I**).

El esquema 3 ilustra la preparación de ciertos productos intermedios de hidrazina de fórmula (**1E**), útiles para la preparación de compuestos de fórmula (I) de la presente invención.

Scheme 3



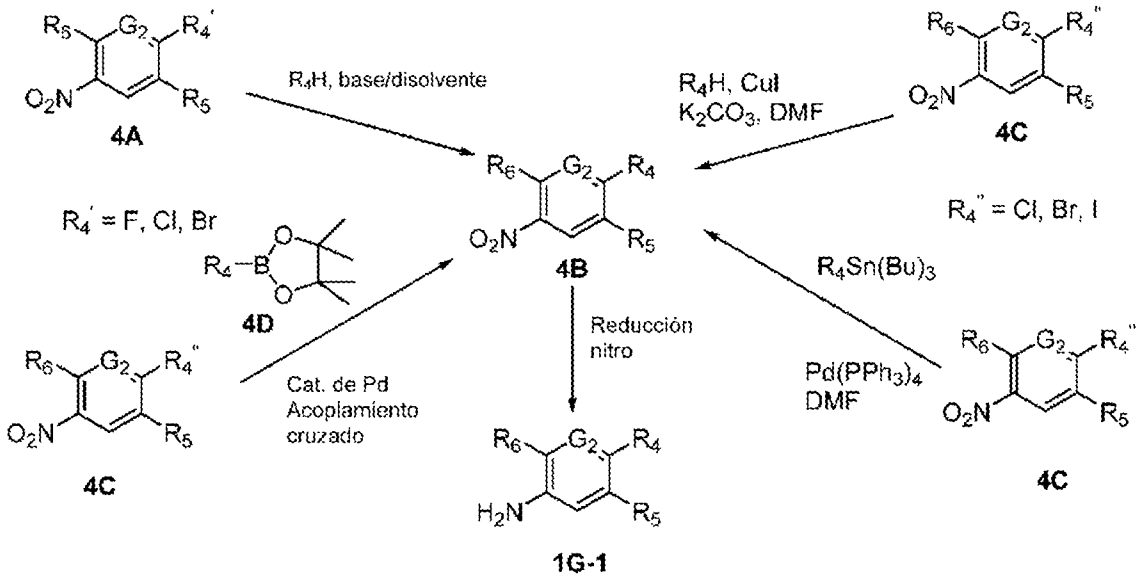
Una amina de heteroarilo de fórmula **(3B)** puede convertirse en una sal de diazonio de heteroarilo mediante tratamiento con nitrito de sodio en condiciones acídicas. Este producto intermedio puede reducirse, utilizando un reductor, tal como cloruro de estaño (II) o ácido ascórbico, para formar la hidrazina de fórmula **(1E)**. Las aminas de heteroarilo de fórmula **(3B)**, que no estén disponibles comercialmente, se pueden obtener mediante la reducción del heteronitroareno **(3A)**, utilizando hidrógeno y Pt/C, u otras condiciones de reducción de nitro convencionales (ruta uno).

Los cloruros, bromuros y yoduros sustituidos con Ri pueden someterse un acoplamiento de Buchwald Hartwig catalizado por paladio con benzofenona hidrazina en presencia de un ligando, tal como Xantphos, y una base, tal como terc-butóxido de sodio, para formar una hidrazina de fórmula **(3D)**. La hidrólisis acídica puede proporcionar la hidrazina de fórmula **(1E)** (ruta dos).

Los ácidos borónicos sustituidos con R_1 también pueden servir como un precursor de los compuestos de fórmula **(1E)** mediante la vía indicada en la ruta tres. Un ácido borónico de fórmula (**3E**) puede someterse a una adición de azodicarboxilato de di-terc-butilo catalizada por Cu^{2+} (tal como $Cu(OAc)_2$, TEA en CH_2Cl_2) para proporcionar un producto intermedio de fórmula (**3F**), que puede desprotegerse en condiciones acídicas para producir el compuesto de fórmula (**1E**). Las hidrazinas de heteroarilo de fórmula **(1E-1)**, que tienen un átomo de nitrógeno en la posición orto- o para- con respecto a los grupos funcionales de la hidrazina, se pueden preparar mediante el desplazamiento directo de un halógeno con hidrazina o hidrato de hidrazina. Los (hetero)haloarenos de fórmula (**3G**), que no estén disponibles comercialmente, se pueden preparar a partir de sus correspondientes (hetero)arenos (**3I**), con un oxidante, tal como mCPBA, para formar el N-óxido (**3J**) o (**3K**), que después puede convertirse en (hetero)haloareno **3G** mediante el tratamiento con $POCl_3$ y DMF, $POBr_3$/DMF, TFAA/TBAF, o TMSI (ruta cuatro). Alternativamente, los (hetero)arenos halogenados de fórmula (**3H**) pueden someterse a un acoplamiento cruzado catalizado por paladio con hidrazina, para proporcionar directamente el producto intermedio (**1E-2**) (ruta cinco).

El esquema 4 ilustra múltiples vías disponibles para la síntesis del producto intermedio **(1G-1),** en donde Gi es $C(R_4)$.

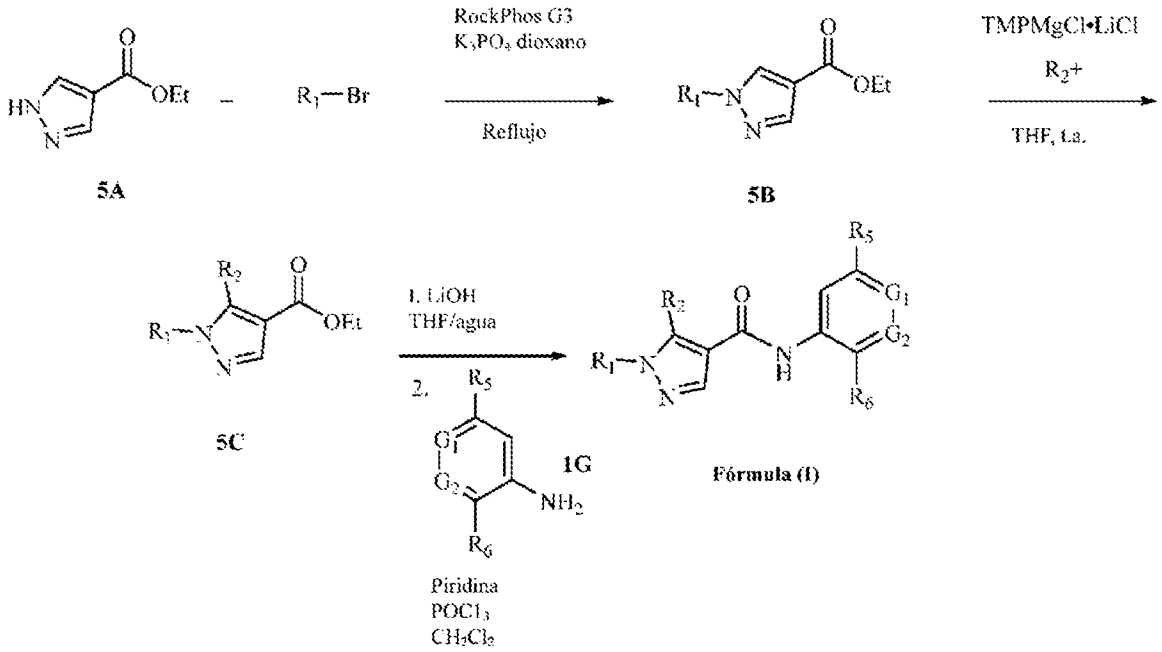
Scheme 4



El compuesto **(B-1)** puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula R_4H en presencia de una base, tal como Cs_2CO_3, en un disolvente, tal como DMF, para producir un compuesto de fórmula **(4B)**. Alternativamente, un compuesto de fórmula **(4C)** puede tratarse con un reactivo de acoplamiento cruzado, tal como un reactivo de boro de fórmula **(4D)** o un reactivo de estaño de fórmula $R_4Sn(Bu)_3$; en presencia de un catalizador de paladio, que incluye, pero no se limita a, $Pd(dppf)Cl_2$ o $Pd(PPh_3)_4$; en un disolvente o sistema disolvente adecuado tal como DMF, dioxano/agua, o similares; para producir un compuesto de fórmula **(4B)**. Otra vía adecuada incluye la reacción de un compuesto de fórmula **(4C)** con un compuesto de fórmula R_4H, en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como CuI, con una base tal como Cs_2CO_3, y en un disolvente, tal como DMF, para proporcionar un compuesto de fórmula **(4B)**. Un compuesto de fórmula **(4B)** se puede reducir a un compuesto de fórmula **(1G-1)**usando un agente reductor tal como Zn o Fe en presencia de NH_4Cl, en un disolvente tal como MeOH.

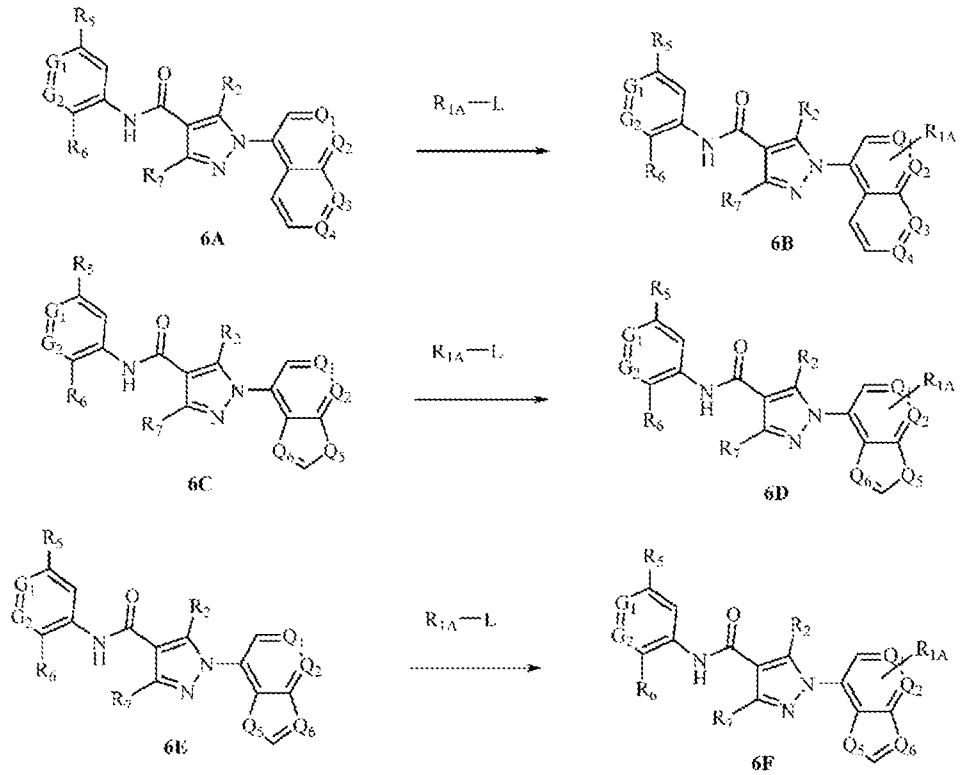
El esquema 5 ilustra la preparación de ciertos compuestos de la fórmula (I), en donde R_6 es distinto de hidrógeno.

Scheme 5



El esquema 6 ilustra la preparación de ciertos compuestos de fórmula (I) de la presente invención.

Scheme 6



En el caso cuando L es H, la alquilación de compuestos de fórmulas **6A, 6C** y **6E** se puede lograr mediante la formación de un radical a partir de R_{1A}-L, generado por el tratamiento con persulfato de amonio y $(IR[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY))PF_6$, en una mezcla de agua y CH_3CN o DMSO y TFA, bajo radiación de LED azul.

Alternativamente, en el caso cuando L es H, la alquilación de compuestos de fórmulas **6A**, **6C** y **6E** se puede lograr mediante la formación de un radical a partir de R_{1A}-L, generada por el tratamiento con BPO y $(IR[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY))PF_6$, en MEOH y TFA, bajo radiación de LED azul.

Cuando L es H, la alquilación de los compuestos de fórmulas **6A**, **6C** y **6E** se puede lograr mediante la formación de un radical a partir de R_{1A}-L, generada por el tratamiento con sulfato de hierro (II) heptahidrato y peróxido de hidrógeno, en una mezcla de agua y CH_3CN o DMSO y H_2SO_4.

Cuando L es un sulfonato de zinc, la alquilación de los compuestos de fórmulas **6A**, **6C** y **6E** se puede lograr mediante la formación de un radical a partir de R_{1A}-L, generada por el tratamiento con hidroperóxido de terc-butilo, en una mezcla de agua y DCM y TFA.

Del mismo modo, cuando L es -COOH o una sal de BF_3, la alquilación de los compuestos de fórmulas **6A**, **6C** y **6E** se puede lograr mediante la formación de un radical a partir de R_{1A}-L, generada por el tratamiento con persulfato de amonio y nitrato de plata, en una mezcla de agua y DCM o CH_3CN o DMSO o dioxano y TFA.

Los compuestos de fórmulas **6A**, **6C** y **6E** también se pueden convertir en sus correspondientes N-óxidos mediante el tratamiento con un agente oxidante tal como m-CPBA en DCM o THF. Dichos N-óxidos pueden convertirse opcionalmente en sus correspondientes derivados de orto-CN usando cianuro de trimetilsililo y DBU, en un disolvente tal como THF. Dichos N-óxidos también se pueden convertir en sus derivados alcoxi o cicloalcoxi mediante la acción del tosilanhídrido, el Na_2CO_3 y un reactivo alquil-OH o cicloalquil-OH adecuadamente sustituido.

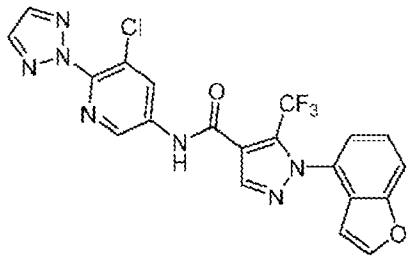
Alternativamente, los N-óxidos de los compuestos de fórmulas **6A**, **6C** y **6E** pueden convertirse en sus derivados de orto-cloro correspondientes mediante la acción de $POCl_3$, opcionalmente en un disolvente tal como $CHCl_3$, que puede usarse como producto intermedio para la preparación de alquiltio C_{1-6}, cicloalquiltio C_{1-6} y anillos heterocíclicos unidos por azufre de la presente invención. Similarmente, los derivados de orto-cloro se pueden hacer reaccionar con aminas adecuadamente sustituidas para proporcionar alquilamino C_{1-6}, cicloalquilamino C_{1-6}, o anillos heterocíclicos unidos por N de la presente invención. O bien, los derivados de orto-cloro pueden someterse a una reacción de tipo Suzuki en una etapa posterior, con un ácido alquilborónico o cicloalquilborónico correspondiente adecuadamente sustituido para formar un compuesto de fórmula (I).

Ejemplos específicos

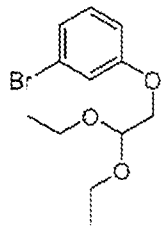
En los siguientes ejemplos, algunos productos de síntesis se enumeran como residuos aislados. Un experto en la técnica entenderá que el término "residuo" no limita el estado físico en el que se aisló el producto y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe y similares.

Ejemplo 1

1-(benzofuran-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 34**



A. 1-bromo-3-(2,2-dietoxietoxi)benceno, **1a**

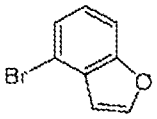


1a

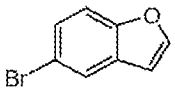
Se añadió en porciones hidruro de sodio en aceite mineral (7,6 g, pureza del 60 %, 0,19 mol) a una solución a 0 °C (hielo/agua) que consistía en 3-bromofenol (30 g, 0,17 mmol) y DMF (200 ml), y la mezcla resultante se agitó durante

10 minutos a 0 °C. Se añadió 2-bromo-1,1-dietoxietano (31 ml, 0,21 mmol) a la mezcla a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 16 h antes de enfriarla a temperatura ambiente. La solución resultante se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo 10:1) para proporcionar el compuesto **1a** (50 g, 99 %) en forma de un aceite incoloro. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,18-7,04 (m, 3H), 6,89-6,82 (m, 1H), 4,82 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,83-3,72 (m, 2H), 3,69-3,58 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

B. 4-bromobenzofurano (**1b**) y 5-bromobenzofurano (**1c**)



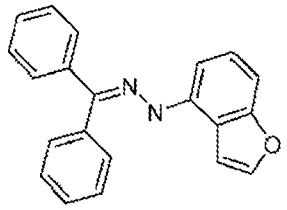
1b



1c

Se añadió ácido polifosfórico (PPA) (175 g, 519 mmol) a una solución que consistía en 1-bromo-3-(2,2-dietoxietoxi)benceno, **1a** (50,0 g, 173 mmol) y tolueno (200 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de $Ar_{(g)}$. La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 4 h, antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se templó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un producto bruto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo 20:1) para dar una mezcla de compuestos **1b** y **1c** (21 g, 62 %) en forma de un aceite incoloro. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,70 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H).

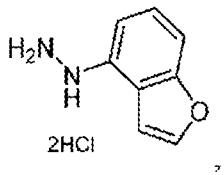
C. 1-(benzofuran-4-il)-2-(difenilmetileno)hidrazina, **1d**



, **1d**

Una mezcla que consistía en los compuestos **1b** y **1c** (21 g, 53 mmol), (difenilmetilen)hidrazina (13 g, 64 mmol), acetato de paladio (II) (1,2 g, 5,3 mmol), Xphos (5,1 g, 11 mmol), hidróxido de sodio (4,3 g, 0,11 mol) y t-AmOH (150 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. La suspensión se filtró y la almohadilla se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo 10:1) para proporcionar el compuesto **1d** (5,8 g, 17 %) en forma de un aceite de color marrón. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{16}N_2O$ 312,13, m/z encontrada 313,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 4H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,43-7,29 (m, 5H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H). LCMS (ESI) m/z M+1: 313,0.

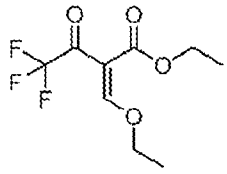
D. Dihidrocloruro de benzofuran-4-ilhidrazina, **1e**



, **1e**

Se añadió HCl concentrado (50 ml) a una solución que consistía en 1-(benzofuran-4-il)-2-(difenilmetilen)hidrazina, **1d** (4,8 g, 15 mmol) y EtOH (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un residuo, que se añadió a agua (10 ml). La mezcla resultante se basificó con NaOH 2 M hasta un pH de 13 y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un producto bruto **1e** (1,1 g, bruto), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

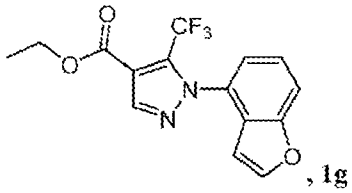
E. 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f**



, **1f**

Se añadió 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (30 g, 162,9 mmol) a una solución de trietoximetano (72,4 g, 488,8 mmol) en anhídrido acético (50 ml). La mezcla se agitó a 135 °C durante 18 h. La mezcla de color marrón se concentró para proporcionar 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (38 g, 97,1 %) en forma de un aceite de color marrón, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,23 - 1,33 (m, 3 H) 1,40 (dt, J=14,18, 7,19 Hz, 3 H) 4,19 - 4,36 (m, 4 H) 7,66 - 7,87 (m, 1 H).

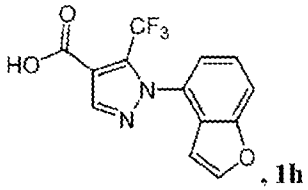
F. 1-(benzofuran-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **1g**



, **1g**

Una solución que consistía en 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (1,43 g, 5,97 mmol), diclorhidrato de benzofuran-4-ilhidrazina, **1e** (1,10 g, 4,98 mmol), trietilamina (1,39 ml, 9,95 mmol) y etanol (20 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. La solución resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida, se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo 3:1) para proporcionar el compuesto **1g** (250 mg, 15 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{15}H_{11}F_3N_2O_3$ 324,07, m/z encontrada 324,9 $[M+H]^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,20 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 0,8, 2,4 Hz, 1H), 4,43-4,36 (m, 2H), 1,42-1,38 (m, 3H). LCMS (ESI) m/z M+1: 324,9.

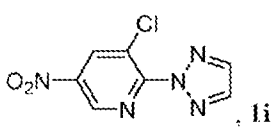
G. Ácido 1-(benzofurano-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **1h**



, **1h**

Se añadió una solución que consistía en hidrato de hidróxido de litio (97,1 mg, 2,31 mmol) y agua (5 ml) a una solución que consistía en 1-(benzofuran-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **1g** (250 mg, 0,771 mmol) y etanol (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se vertió en agua (5 ml) y se acidificó con HCl 3 N hasta un pH de aproximadamente 5. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con agua (5 ml) y, a continuación, se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto **1 h** (200 mg, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_7F_3N_2O_3$ 296,04, m/z encontrada 337,9 $[M+H+CH_3CN]^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 13,40 (br.s., 1H), 8,32 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,53-7,41 (m, 2H), 6,76 (dd, *J* = 1,2, 2,4 Hz, 1H).

H. 3-cloro-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina, **1i**

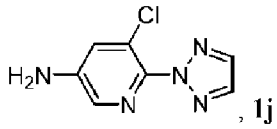


, **1i**

Una mezcla de 2,3-dicloro-5-nitropiridina (50 g, 259,08 mmol), 1*H*-1,2,3-triazol (19,683 g, 284,99 mmol), carbonato de potasio (46,549 g, 336,81 mmol) y CH_3 CN (200 ml) se calentó a 40 °C y se agitó durante toda la noche. Se añadió acetato de etilo (500 ml). La mezcla se lavó con agua (500 ml x 2) y salmuera (500 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se trituró con DCM (100 ml), se filtró y el sólido

se recogió para proporcionar el compuesto **1i** (40 g, 68 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 225,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,40 (d, J=2,0 Hz, 1H), 9,15 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 2H).

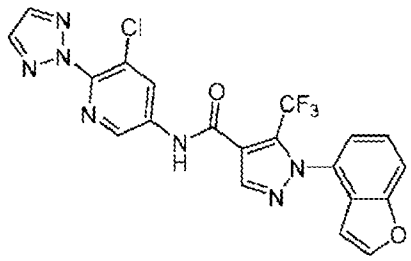
1. 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j**



, **1j**

La 3-cloro-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina, **1i** (20 g, 88,656 mmol), MeOH (500 ml) y Pt/C (2 g, 5 %, 0,513 mmol) se añadieron a un frasco de hidrogenación de 1000 ml. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de H_2 (30 psi) a 25 °C durante 20 h. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (0 % a 50 % (v/v) CH_3CN y agua con NH_3 al 0,05 %), seguido de liofilización a sequedad para proporcionar el compuesto **1j** (10,4 g, 60 %) como un sólido blanquecino. LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 196,1; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,05 (s, 2H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,19 (s, 2H).

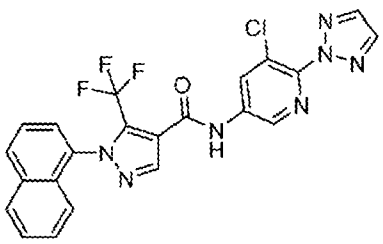
J. 1-(benzofuran-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 34**



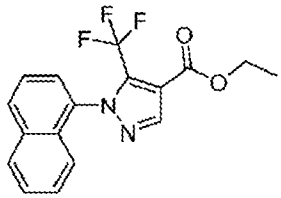
Se añadió gota a gota $POCl_3$ (112 mg, 0,729 mmol) a una solución que consistía en ácido 1-(benzofuran-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **1 h** (180 mg, 0,608 mmol), 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (131 mg, 0,668 mmol), y piridina (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (éter de petróleo: acetato de etilo 1:1) para proporcionar el compuesto bruto **34** (180 mg). La purificación adicional mediante HPLC de fase inversa preparativa (43 % a 73 % (v/v) de CH_3CN y agua con NH_3 al 0,05 %) proporcionó el compuesto 34, que a continuación se suspendió en agua (10 ml), se congeló usando hielo seco/acetona y, a continuación, se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto **34** (166,10 mg, 57 %). LCMS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{11}ClF_3N_7O_2$ 473,06, m/z encontrada 473,9 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H).

Ejemplo 2

N (5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 2**



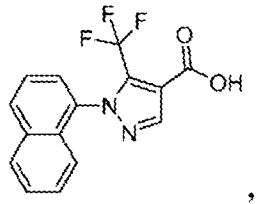
A. 1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **2a**



, **2a**

El 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (200 mg, 0,833 mmol) se añadió a una solución que consistía en naftalen-1-ilhidrazina (162 mg, 0,833 mmol), trietilamina (168 mg, 1,67 mmol) y etanol (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo a 80 °C durante 16 h. La mezcla resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa usando la columna Phenomenex Gemini, 150 × 25 mm × 10 µm, (del 50 % al 80 % (v/v) de ACN y agua con NH_3 al 0,05 %) para proporcionar el compuesto **2a.** El compuesto **2a** se suspendió en agua (10 ml), la mezcla se congeló usando hielo seco/acetona y, a continuación, se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto **2a** (129,80 mg, 47 %). LCMS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{13}F_3N_2O_2$ 334,293, m/z encontrada 335,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,26 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,59-7,50 (m, 4H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,42 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS (ESI) m/z M+1: 335,0.

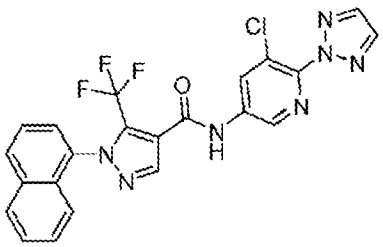
B. Acido 1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **2b**



, **2b**

Una solución que consistía en 1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **2a** (1,20 g, 3,59 mmol), LiOH (452 mg, 10,8 mmol) y una mezcla de agua: EtOH (12 ml, 1:2) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se neutralizó hasta un pH de aproximadamente 7 con HCl 4 M, se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3) y se secó con Na_2SO_4 anhidro. Los extractos se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto **2b** (1,00 g, 78 %), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{15}H_9F_3N_2O_2$ 306,239, m/z encontrada 306,9 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,43 (br.s., 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,72-7,55 (m, 4H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

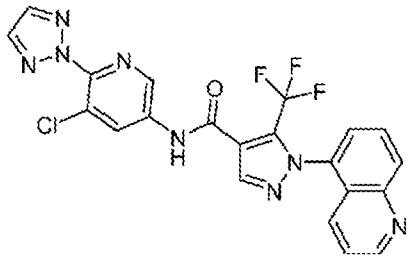
C. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 2**



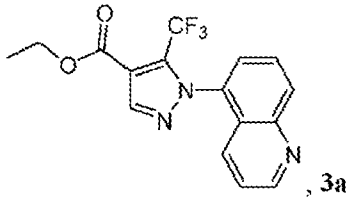
Se añadió gota a gota $POCl_3$ (90,1 ml, 0,588 mmol) a una solución que consistía en ácido 1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **2b** (150 mg, 0,490 mmol), 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (105 mg, 0,539 mmol), y piridina (2 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (del 46 % al 76 % (v/v) de ACN y agua con NH_3 al 0,05 %) para proporcionar el compuesto **2**, que a continuación se suspendió en agua (10 ml), la mezcla se congeló usando hielo seco/acetona y, a continuación, se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto **2** (102,30 mg, 43 %). LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{13}ClF_3N_7O$ 483,833, m/z encontrada 484,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,08 (br.s., 1H), 8,86 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,76-7,62 (m, 3H), 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H). LCMS (ESI) m/z M+1: 483,9.

Ejemplo 3

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 8**



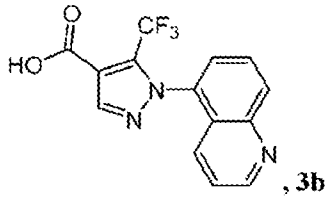
A. 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **3a**



, **3a**

Una solución que consistía en 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (905 mg, 3,77 mmol), 5-hidrazinilquinolina (500 mg, 3,14 mmol) y etanol (20 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. La solución resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida y, a continuación, se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo 1:1) para proporcionar el compuesto **3a** (530 mg, 84 %) en forma de un sólido de color marrón. LC-MS (ESI) masa calculada para $C_{16}H_{12}F_3N_3O_2$ 335,09, m/z encontrada 335,8 $[M+H]^+$ RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,02 (dd, *J* = 1,6, 4,0 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,46 (dd, *J* = 4,4, 8,8 Hz, 1H), 4,43 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS (ESI) m/z M+1: 335,8.

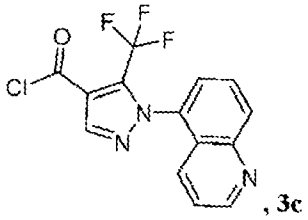
B. Ácido 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **3b**



, **3b**

Una solución que consistía en hidrato de hidróxido de litio (375 mg, 8,95 mmol) y agua (5 ml) se añadió a una solución que consistía en 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **3a** (1,00 g, 2,98 mmol) en etanol (10 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró hasta sequedad a presión reducida y la mezcla resultante se vertió en agua (2 ml). La mezcla acuosa se acidificó con HCl 3 N hasta un pH de aproximadamente 5, se filtró y la torta de filtración se lavó con agua (10 ml) y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto **3b** (910 mg, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ESI) masa calculada para $C_{14}H_8F_3N_3O_2$ 307,06, m/z encontrada 308,0 $[M+H]^+$ RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,03 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 8,00-7,82 (m, 2H), 7,69-7,54 (m, 2H). LCMS (ESI) m/z M+1: 308,0.

C. Cloruro de 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carbonilo, **3c**

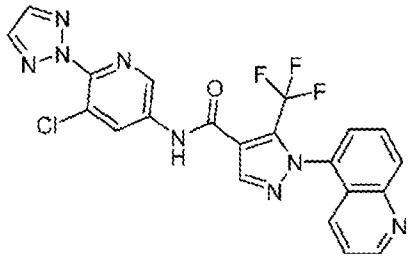


, **3c**

Se añadió dicloruro de oxalilo (0,0830 ml, 0,976 mmol) a la solución que consistía en el ácido 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **3b** (200 mg, 0,651 mmol), diclorometano (15 ml) y DMF (cantidad catalítica).

La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución resultante se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto **3c** (200 mg, bruto), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

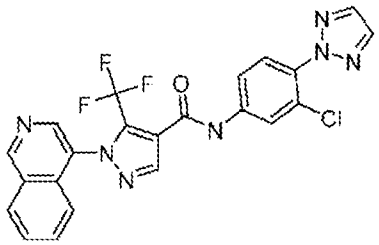
D. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 8**



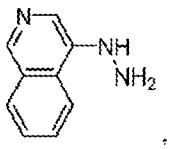
Una solución que consistía en cloruro de 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carbonilo, **3c** (200 mg, 0,614 mmol), 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (144 mg, 0,737 mmol), y piridina (10 ml) se agitó a 90 °C durante 1 h antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida y, a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa usando una columna Kromasil de 150 x 25 mm x 10 µm (del 32 % a 62 % (v/v) de CH_3CN y agua con NH_3 al 0,05 %) para proporcionar el compuesto **8** (149,20 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O$ 484,08, m/z encontrada 485,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,05-9,02 (m, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,39-8,34 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,88-7,82 (m, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,48 (dd, *J* = 4,0, 8,0 Hz, 1H). LCMS (ESI) m/z M+1: 485,0.

Ejemplo 4

N-(3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 38**



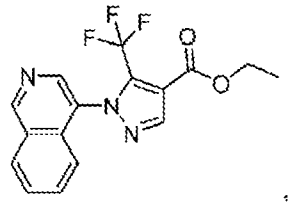
A. 4-hidrazinilisoquinolina, **4a**



4a

A una solución en agitación de isoquinolin-4-amina (5,0 g, 34,68 mmol) en HCl (50 ml, 5 N) a 0 °C se le añadió una solución de nitrito de sodio ($NaNO_2$, 3,59 g, 52,02 mmol) en agua a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se añadió gota a gota una solución de cloruro de estaño (II) dihidrato ($SnCl_2.2\ H_2O$, 19,56 g, 86,70 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se ajustó hasta un pH de aproximadamente 12-14 con hidróxido de sodio acuoso al 20 %. En ese momento, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron son salmuera (300 ml). La porción orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo 100:0 a acetato de etilo/metanol 90:10) para proporcionar el compuesto **4a** (1,15 g, 20,8 %) en forma de un sólido de color marrón, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

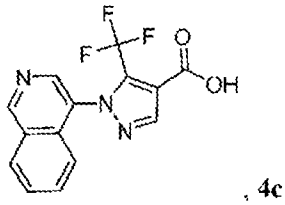
B. 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **4b**



, **4b**

Una mezcla de 4-hidrazinilisoquinolina, **4a** (1,15 g, 7,224 mmol) y (Z)-2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (2,08 g, 8,669 mmol) en EtOH (30 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100:0 a 70:30), para proporcionar el compuesto **4b** (1,77 g, 72,98 %) en forma de un sólido de color amarillo . LCMS (ESI) m/z M+1: 335,9; RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,41 (t, J=7,06 Hz, 3 H) 4,42 (q, J=7,06 Hz, 2 H) 7,31 (d, J=8,38 Hz, 1 H) 7,70-7,80 (m, 1 H) 8,12 (dd, J=7,28, 1,10 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 9,41 (s, 1 H).

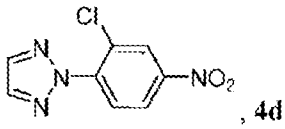
C. Ácido 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **4c**



, **4c**

Una solución de 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **4b**(500 mg, 1,49 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (5 ml) se agitó a 130 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **4c** (465,61 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 307,9.

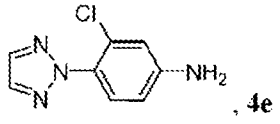
D. 2-(2-cloro-4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol, **4d**



, **4d**

A una solución de 3-cloro-4-fluoronitrobenceno (1,2 g, 6,836 mmol) y 2H-1,2,3-triazol (0,567 g, 8,203 mmol) en DMA anhidro (5 ml) se le añadió K_2CO_3 (1,89 g, 13,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante la noche. La reacción se concentró para dar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 20/80) para dar el compuesto **4d** (1 g, 65,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,88-8,02 (m, 3H), 8,28 (dd, J=8,93, 2,54 Hz, 1H), 8,49 (d, J=2,21 Hz, 1H).

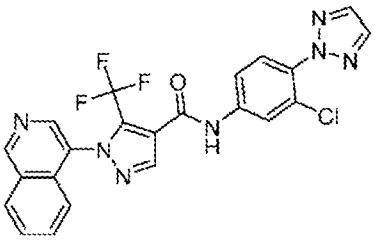
E. 3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina, **4e**



, **4e**

A una solución de 2-(2-cloro-4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol, **4d** (1 g, 4,45 mmol) en MeOH/THF/agua (5 ml/10 ml/5 ml) se le añadió Fe(0) (1,243 g, 22,26 mmol) y cloruro de amonio (1,191 g, 22,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La reacción se filtró y el disolvente orgánico se concentró a presión reducida. Se añadió agua (10 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml × 3). Los extractos orgánicos se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 0/100) para proporcionar 3-cloro-4- (2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina, **4e** (0,7 g, 80,8 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,96 (br. s., 2H) 6,63 (d, J=8,41 Hz, 1H), 6,81 (d, J=1,96 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,61 Hz, 1H), 7,84 (s, 2H).

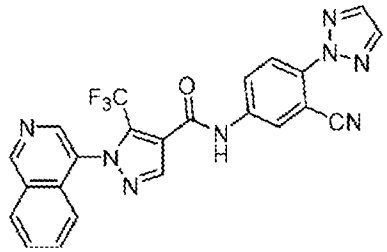
F. N-(3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 38**



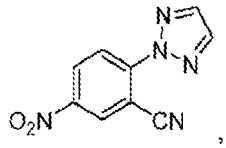
A una solución del ácido 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **4c** (60 mg, 0,195 mmol), la 3-cloro-4-(2 H-1,2,3-triazol-2-il)anilina, **4e** (45,6 mg, 0,234 mmol) y piridina (77,2 mg, 0,98 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió $POCl_3$ (89,8 mg, 0,59 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. Se añadió NaHCOs acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo. El aceite de color amarillo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 10:1 a éter de petróleo/acetato de etilo 0:1) para proporcionar el compuesto **38** (35 mg, 35,8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,34 (d, J=8,41 Hz, 1 H), 7,58-7,68 (m, 2 H), 7,72-7,84 (m, 2 H), 7,89 (s, 2 H), 7,96-8,06 (m, 2 H), 8,15 (d, J=7,43 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 9.44 (s, 1 H); LCMS (ESI) m/z M+1: 483,9.

Ejemplo 5

N-(3-ciano-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 59**



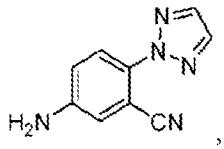
A. 5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo, **5a**



, **5a**

Se añadieron 2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (500 mg, 3,01 mmol), 2H-1,2,3-triazol (228,68 mg, 3,311 mmol) y K_2CO_3 (832,02 mg, 6,02 mmol) a THF (10 ml) y se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido recogido se lavó con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo bruto en forma de un sólido de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo, 100:0 a 50:50) para proporcionar 5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo, **5a** (140 mg, 21,6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,72 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,56 (dd, J=2,5, 9,2 Hz, 1H), 8,42 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 2H).

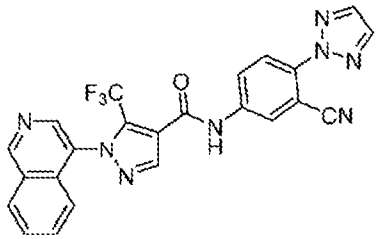
B. 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo, **5b**



, **5b**

El 5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo, **5a** (140 mg, 0,651 mmol) se disolvió en THF (8 ml), al que se le añadieron Fe(0) (363,36 mg, 6,507 mmol), NH_4Cl (348,04 mg, 6,507 mmol) y agua (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con acetato de etilo (20 ml x 3). Se añadió agua (50 ml) y la capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad para dar el compuesto bruto **5b** (140 mg) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z M+1: 186,1.

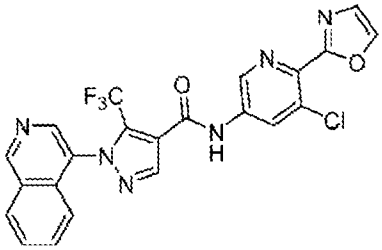
C. N-(3-ciano-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 59**



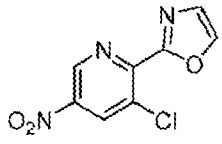
El 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo, **5b** (67,03 mg, 0,21 mmol), el ácido 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **4c** (66,95 mg, 0,315 mmol) y piridina (74,84 mg, 0,946 mmol) se disolvieron en diclorometano (3 ml) y se añadió $POCl_3$ (48,36 mg, 0,315 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado (20 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 40/60), para proporcionar el compuesto 59 (38 mg, 36,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,11 (br s, 1H), 9,59 (br s, 1H), 8,77 (br s, 1H), 8,58 (br s, 1H), 8,38 (br s, 2H), 8,29-8,04 (m, 4H), 8,01-7,69 (m, 2H), 7,27 (br d, J=5,5 Hz, 1H). LCMS (ESI) m/z M+1: 475,0.

Ejemplo 6

N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 50**



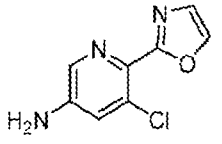
A. 2-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)oxazol, **6a**



, **6a**

La 2,3-dicloro-5-nitropiridina (216 mg, 1,119 mmol) y el 2-(tributilestanil)oxazol (400,1 mg, 1,119 mmol) se disolvieron en DMF (3 ml) y se purgaron con N_2. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (129 mg, 0,112 mmol) y la reacción se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción combinada se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite bruto de color negro. El aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 70/30) para proporcionar 2-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)oxazol, **6a** (150 mg, 59,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7,49-7,55 (m, 1H) 7,93-7,99 (m, 1H) 8,66-8,72 (m, 1H) 9,40-9,47 (m, 1H); LCMS (ESI) m/z M+1: 225,9.

B. 5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-amina, **6b**

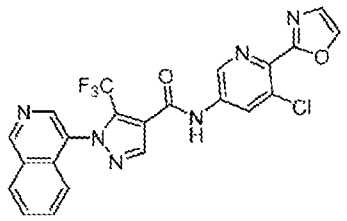


, **6b**

El 2-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)oxazol, **6a** (88 mg, 0,39 mmol), Fe(0) (217,8 mg, 3,90 mmol) y NH_4Cl (208,6 mg, 3,90 mmol) se añadieron a una mezcla de THF (5 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante

3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con acetato de etilo (20 ml x 3). Los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad para dar como producto bruto un aceite de color amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 50/50 a 0/100) para proporcionar 5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-amina, **6b** (50 mg, 65,5 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

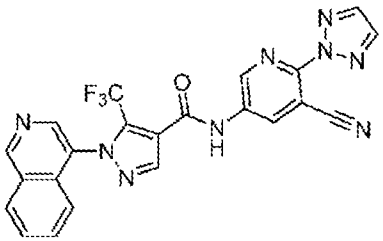
C. N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 50**



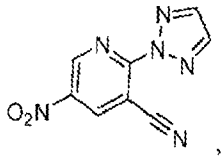
Se añadió $POCl_3$ (78,4 mg, 0,511 mmol) a una mezcla de 5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-amina, **6b** (50 mg, 0,256 mmol), ácido 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **4c** (62,8 mg, 0,204 mmol), y piridina (101 mg, 1,278 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla. La mezcla se extrajo con diclorometano (30 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (agua (HCl al 0,05 %):MeCN del 76 % al 46 %) y se liofilizó para dar N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, compuesto **50** (28 mg, 22,6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,50 (s, 1 H), 7,65 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,11-8,21 (m, 2 H), 8,27 (t, J=7,20 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,60-8,70 (m, 2 H), 8,97 (br s, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 9,98 (s, 1 H); LCMS (ESI) m/z M+1: 484,9.

Ejemplo 7

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 47**



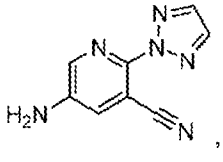
A. 5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo, **7a**



, **7a**

Una mezcla de 2-cloro-5-nitronicotinonitrilo (600 mg, 3,27 mmol), 1,2,3-triazol (270 mg, 3,92 mmol) y K_2CO_3 (1,35 g, 9,8 mmol) en CH_3CN (10 ml) se agitó a 30 °C durante 2 h. Se recogió mediante filtración un sólido de color amarillo y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto bruto que se lavó con diclorometano (10 ml). El sólido se secó a presión reducida para dar 5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo, **7a** (0,4 g, 56,6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,44 (s, 2 H), 9,43 (d, J=2,35 Hz, 1 H), 9,59 (d, J=2,35 Hz, 1 H).

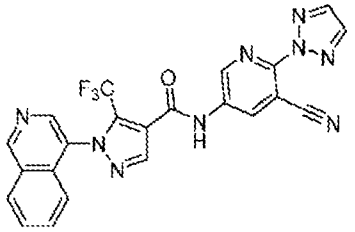
B. 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo, **7b**



, **7b**

Una solución de 5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo, **7a** (353 mg, 1,6 mmol), Fe(0), (456 mg, 8,2 mmol) y NH_4Cl (437 mg, 8,2 mmol) en THF/MeOH/agua (4:2: 1, 35 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto bruto en forma de un aceite de color amarillo. Se añadió agua (20 ml) al aceite de color amarillo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 x 3 ml), se secó con $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo, **7b** (200 mg, 65,7 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN de ^1H (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,46 (d, J = 3,09 Hz, 1 H), 8,00 (s, 2 H), 8,10 (d, J = 3,09 Hz, 1 H).

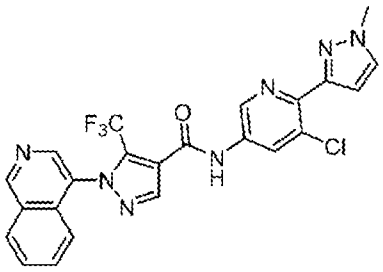
C. N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 47**



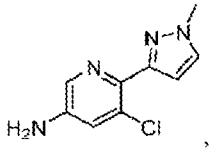
Se añadió $POCl_3$ (82,36 mg, 0,537 mmol) a una mezcla de 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo, **7b** (50 mg, 0,269 mmol), ácido 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **4c** (66 mg, 0,215 mmol), y piridina (106 mg, 1,343 mmol) en diclorometano (5 ml), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (30 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (agua (HCl al 0,05 %):MeCN de 84:16 a 66:44). Se recogieron las fracciones puras, los disolventes orgánicos se concentraron a presión reducida, y la mezcla se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto **47** (29 mg, 22,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,51 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,97-8,03 (m, 1 H), 8,07-8,16 (m, 3 H), 8,47-8,51 (m, 2 H), 8,85 (s, 1 H), 8,91 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,08 (br s, 1 H), 9,75 (s, 1 H); LCMS (ESI) m/z M+1: 476,0.

Ejemplo 8

N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 52**



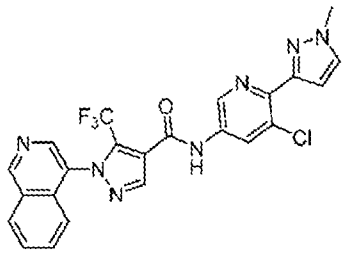
A. 5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-amina, **8a**



, **8a**

Se añadieron 6-bromo-5-cloropiridin-3-amina (383,87 mg, 1,85 mmol), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (350 mg, 1,682 mmol) y Na_2CO_3 (356,58 mg, 3,364 mmol) a dioxano/agua (9:1, 6 ml) y se purgaron con N_2. Se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (123,09 mg, 0,168 mmol) y la reacción se agitó a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con acetato de etilo (20 ml x 3). Los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad para dar un aceite bruto de color negro. El aceite negro se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa. Las fracciones puras se recogieron, los disolventes orgánicos se concentraron a presión reducida y la mezcla se liofilizó hasta sequedad para proporcionar 5-cloro-6- (1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-amina, **8a** (150 mg, 42,7 %, rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 209,1.

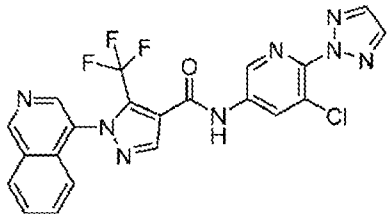
B. N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 52**



A una solución de 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **4b** (106,95 mg, 0,335 mmol), 5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-amina, **8a** (70 mg, 0,335 mmol) y piridina (132,69 mg, 1,677 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió gota a gota $POCl_3$ (102,88 mg, 0,671 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. Se añadió una solución NaHCOs acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con Na_2SO_4. La mezcla se filtró y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (diclorometano: MeOH, de 100:0 a 80:20) para proporcionar un residuo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa preparativa. Se recogieron las fracciones puras, los disolventes orgánicos se concentraron a presión reducida y la mezcla se liofilizó hasta sequedad para dar N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, compuesto **52** (45 mg, 26,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,03 (br s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,83 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,42 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,36 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,88-7,82 (m, 1H), 7,77 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,27 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z M+1: 497,9.

Ejemplo 9

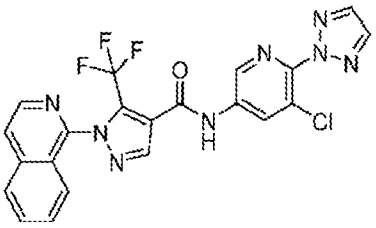
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 32**



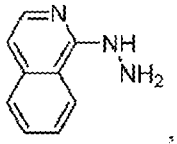
Un vial de 20 ml equipado con una barra agitadora se cargó con 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **4b** (67 mg, 0,2 mmol), 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (39,9 mg, 0,204 mmol), y THF (0,67 ml, 0,3 M, 0,201 mmol). La solución resultante se trató con KOtBu 1,01 M/THF (0,32 ml, 1,01 M, 0,323 mmol) en una porción a temperatura ambiente y, a continuación, se agitó durante 25 min. La reacción se repartió después entre NH_4Cl 5 M (1 ml) y acetato de etilo (2 ml), y la capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad para proporcionar una espuma de color beige (78 mg). La espuma se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en una columna Silicycle HP de 12 g (10-100 % de EtOAc en heptano sobre 25 volúmenes de columna, a continuación EtOAc isocrático) para proporcionar el compuesto **32** en forma de una espuma (27,4 mg, 28 %). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,45 (s, 1H), 8,80 (d, J=2,53 Hz, 1H), 8,66 (br s, 1H), 8,49-8,59 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,16 (dd, J=1,52, 7,07 Hz, 1H), 7,92-8,00 (m, 2H), 7,71-7,83 (m, 2H); MS m/e 485,0 (M+H).

Ejemplo 10

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-1-il)-5-trifluorometil-1H-razol-4-carboxamida, **compuesto 57**



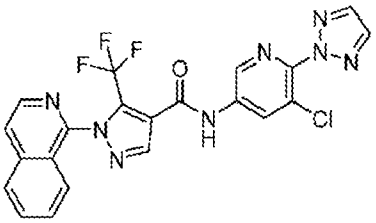
A. 1-hidrazinilisoquinolina, **10a**



, **10a**

Un vial de microondas Biotage de 2-5 ml equipado con una barra agitadora se cargó con 1-cloroisoquinolina (341,8 mg, 2,089 mmol) e hidrazina (0,66 ml, 1,021 g/ml, 21,028 mmol) a temperatura ambiente, y el vial se evacuó/purgó con argón (4 veces) y la reacción se agitó a 150 °C durante 20 min. La solución homogénea resultante de color amarillo oscuro se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, momento en el que se formó un precipitado. Este se disolvió en una mezcla 3:1 de agua/CH_3CN (2 ml) y los sólidos se recogieron mediante filtración. La torta de filtración de color amarillo se lavó con agua (2 ml x 3) y, a continuación, se disolvió en DCM (6 ml). La mezcla de DCM se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto **10a** en forma de un sólido de color amarillo (189 mg, 57 %).

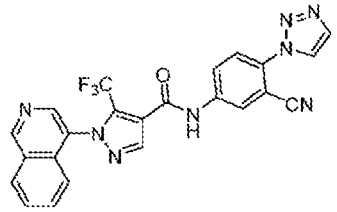
B. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-1-il)-5-trifluorometil-1H-razol-4-carboxamida, **compuesto 57**



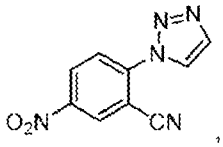
Un vial de 4 ml equipado con una barra agitadora se cargó con 1-hidrazinilisoquinolina, **10a** (45,5 mg, 0,286 mmol), THF (0,41 ml, 0,7 M, 0,287 mmol), y 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo 0,5 M, **1f**/THF (0,57 ml, 0,5 M, 0,285 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y, a continuación, a 70 °C durante 90 min. A continuación, la reacción se cargó con sulfato de calcio (183 mg, 1,34 mmol) y se agitó a 70 °C durante 10 min. A continuación, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (56,6 mg, 0,288 mmol), y KOtBu 1,01 M/THF (0,42 ml, 1,01 M, 0,424 mmol) en porciones individuales a temperatura ambiente, y la reacción oscura resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, la reacción oscura se repartió entre NH_4Cl 5 M (1 ml) y acetato de etilo (1 ml), y la capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (50-100 % de EtOAc en heptano sobre 10 volúmenes de columna), a continuación (acetona/heptano 1:1; isocrática) para proporcionar el compuesto 57 (21,3 mg, 15 %). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,77 (d, *J*=2,02 Hz, 1H), 8,50-8,53 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,91-8,02 (m, 4H), 7,83 (ddd, *J*=2,78, 5,56, 8,34 Hz, 1H), 7,67-7,72 (m, 2H); MS m/e 485,1 (M+H).

Ejemplo 11

N-(3-ciano-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 62**



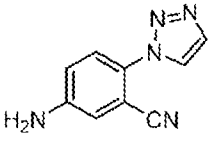
A. 5-nitro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo, **11a**



, **11a**

Se añadieron 2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (500 mg, 3,01 mmol), triazol (228,7 mg, 3,31 mmol) y K_2CO_3 (832,0 mg, 6,02 mmol) a THF (10 ml) y se agitaron a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido bruto de color amarillo. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100:0 a 50:50) para proporcionar 5-nitro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo, **11a** (500 mg, 77,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,74 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,65 (dd, J=2,4, 9,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J=0,9 Hz, 1H), 8,27 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J=0,9 Hz, 1H).

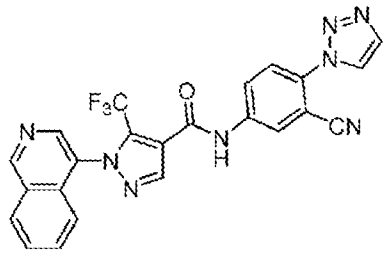
B. 5-amino-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo, **11b**



, **11b**

El 5-nitro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo, **11a** (500 mg, 2,32 mmol) se disolvió en THF (10 ml), al que se añadieron Fe(0) (1297,7 mg, 23,24 mmol), NH_4Cl (1243,0 mg, 23,24 mmol) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con acetato de etilo (20 ml x 3). Se añadió agua (30 ml) y la capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad para dar un producto bruto de 5-amino-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo, **11b** (460 mg, 104,4 %, bruto) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 185,9.

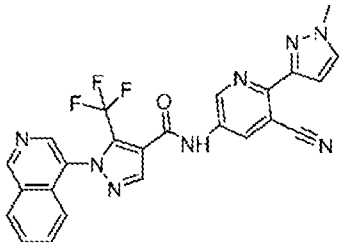
C. N-(3-ciano-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 62**



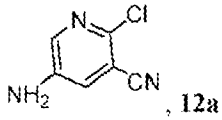
El ácido 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **4c** (75,1 mg, 0,23 mmol), 5-amino-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo, **11b** (66,4 mg, 0,35 mmol) y piridina (83,1 mg, 1,05 mmol) se disolvieron en diclorometano (3 ml), y se añadió $POCl_3$ (53,7 mg, 0,35 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite bruto de color amarillo. El aceite bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (A: agua [HCl al 0,05 %], B: MeCN, a continuación: A: 62 % y B: 38 %, al final: A: 32 % y B: 68 %). Las fracciones puras se recogieron, se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto **62** (35 mg, 29 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z M+1: 185,9; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,48 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,77 (br d, J=4,0 Hz, 2H), 8,53 (br d, J=1,3 Hz, 1H), 8,43 (br d, J=8,3 Hz, 1H), 8,31 (br d, J=8,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03-7,96 (m, 1H), 7,96-7,87 (m, 2H), 7,35 (br d, J=8,5 Hz, 1H).

Ejemplo 12

N (5-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 78**



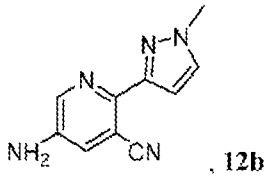
A. 5-amino-2-cloronicotinonitrilo, **12a**



, **12a**

Se disolvió 2-cloro-5-nitronicotinonitrilo (500 mg, 2,72 mmol) en THF (10 ml), al que se le añadió Fe(0) (1521,2 mg, 27,24 mmol), NH_4Cl (1457,1 mg, 27,24 mmol) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con acetato de etilo (20 ml x 3). Se añadió agua (50 ml) y la capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad para dar un sólido bruto de color amarillo. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 80/20), para proporcionar 5-amino-2-cloronicotinonitrilo, **12a** (270 mg, 64,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,73 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J=2,8 Hz, 1H), 4,96 (br s, 2H).

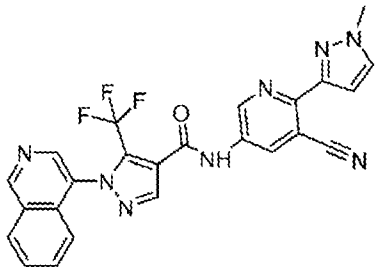
B. 5-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)nicotinonitrilo, **12b**



, **12b**

El 5-amino-2-cloronicotinonitrilo, **12a** (100 mg, 0,65 mmol), 1-metil-3- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (135,5 mg, 0,65 mmol) y Na_2CO_3 (138,0 mg, 1,30 mmol) se añadieron a una mezcla de dioxano/agua (9:1, 6 ml) y la reacción se purgó con N_2. Se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (47,6, 0,065 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad para dar un aceite bruto de color negro. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (diclorometano/MeOH de 100/0 a 90/10) para proporcionar 5-amino-2- (1-metil-1H-pirazol-3-il)nicotinonitrilo, **12b** (100 mg, 51,3 %) en forma de un sólido de color negro. LCMS (ESI) m/z M+1: 200,1.

C. N-(5-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 78**

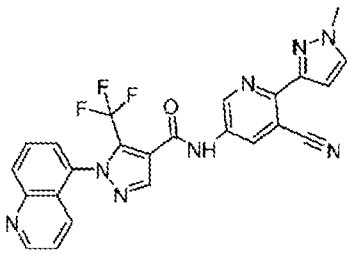


El ácido 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **4c** (70 mg, 0,22 mmol), el 5-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)nicotinonitrilo, **12b** (97,8 mg, 0,33 mmol), y piridina (74,5 mg, 0,98 mmol) se disolvieron en diclorometano (3 ml), y se añadió $POCl_3$(50,0 mg, 0,32 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Se añadió NaHCOs acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite bruto de color amarillo. El aceite se purificó mediante HPLC de fase inversa (A: agua [HCl al 0,05 %], B: MeCN; a continuación: A/B 75 %/25 % a 48 %/52 %). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para dar el compuesto **78** (50 mg, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 489,0. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,33 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,13 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,67 (br s, 2H), 8,39

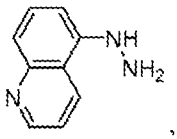
(br d, J=8,2 Hz, 1H), 7,99-7,91 (m, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,29 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J=1,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

Ejemplo 13

N-(5-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 89**



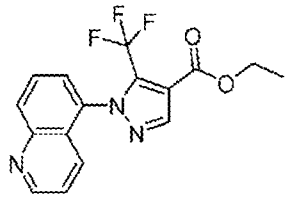
A. 5-Hidrazinilquinolina, **13a**



, **13a**

A una solución en agitación de isoquinolin-4-amina (3,5 g, 24,28 mmol) en HCl (35 ml, 5 N) a 0 °C se le añadió una solución de nitrito de sodio ($NaNO_2$, 2,51 g, 36,42 mmol) en agua a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se le añadió gota a gota una solución de cloruro de estaño (II) dihidrato ($SnCl_2.2\ H_2O$, 13,695 g, 60,69 mmol) disuelto en ácido clorhídrico concentrado (6,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se ajustó hasta un pH de 12-14 con hidróxido de sodio acuoso al 20 %. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron son salmuera (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo 100:0 a acetato de etilo/metanol 90:10) para proporcionar el compuesto **13a** (1,5 g, 39 %) en forma de un sólido de color marrón.

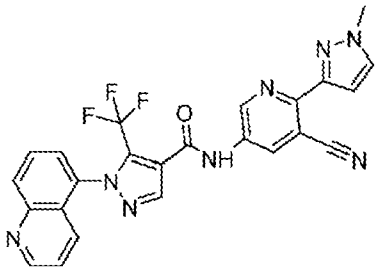
B. 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **13b**



, **13b**

Una solución de 5-hidrazinilquinolina, **13a** (1,5 g, 9,42 mmol) y 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (2,716 g, 11,31 mmol) en EtOH (40 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo, 100:0 a 70:30) para proporcionar el compuesto **13b** bruto (2,56 g, 80,9 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 336,4. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,34-1,47 (m, 3 H), 4,36-4,48 (m, 2 H), 7,41-7,50 (m, 1 H), 7,55-7,67 (m, 2 H), 7,77-7,86 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,29-8,38 (m, 1 H), 8,96-9,06 (m, 1 H).

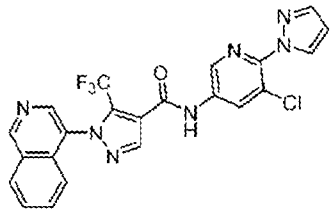
C. N-(5-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 89**



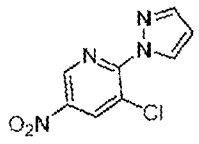
El ácido 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **3b** (102,2 mg, 0,33 mmol), el 5-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)nicotinonitrilo, **12b** (150 mg, 0,50 mmol) y piridina (118,47 mg, 1,50 mmol) se disolvieron en diclorometano (3 ml), y se añadió $POCl_3$ (76,496 mg, 0,499 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite bruto de color amarillo. El aceite se purificó mediante HPLC de fase inversa (A: agua [HCl al 0,05 %], B: MeCN; a continuación: A/B 75 %/25 % a 45 %/55 %). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto **89** (85 mg, 52 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 489,1; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,42 (s, 1H), 9,14 (dd, J=2,4, 11,9 Hz, 2H), 8,74-8,61 (m, 2H), 8,39 (d, J=8,6 Hz, 1H), 8,07-7,95 (m, 2H), 7,86-7,73 (m, 3H), 6,84 (d, J=1,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

Ejemplo 14

N-(5-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 46**



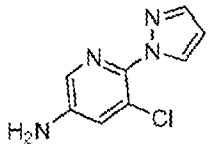
A. 3-cloro-5-nitro-2-(1H-pirazol-1-il)piridina, **14a**



, **14a**

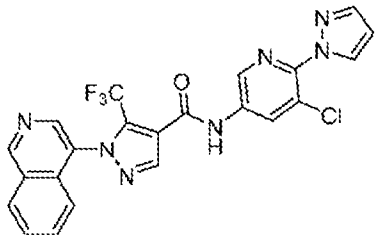
Se añadieron 2,3-dicloro-5-nitropiridina (1 g, 5,18 mmol), pirazol (529 mg, 7,77 mmol) y Cs_2CO_3 (5,06 g, 15,50 mmol) a DMF (15 ml), y se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite bruto de color amarillo. El aceite amarillo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 1:0 a éter de petróleo/acetato de etilo 10:1) para dar el compuesto **14a** (511 mg, 43,907 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 224,8; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,57 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,37-8,46 (m, 1 H), 8,42 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 8,71 (d, J=2,21 Hz,1 H), 9,21 (d, J=2,21 Hz, 1 H).

B. 5-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina, **14b**



La 3-cloro-5-nitro-2-(1H-pirazol-1-il)piridina, **14a** (500 mg, 2,26 mmol) se añadió a una mezcla de Fe (0) (621,6 mg, 11,13 mmol), NH_4Cl (595,4 mg, 11,13 mmol) en MeOH (10 ml), agua (5 ml) y THF (20 ml). La reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite bruto de color amarillo. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 1:0 a éter de petróleo/acetato de etilo 0:1) para dar el compuesto 14b (300 mg, 69,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,44 (s, 1 H), 7,15 (d, J=2,35 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,85-7,91 (m, 2 H).

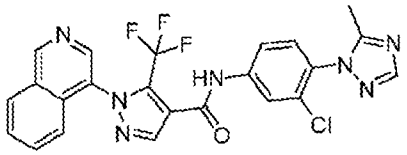
C. N-(5-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 46**



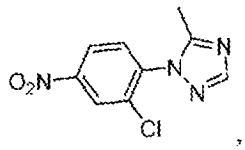
Se añadió $POCl_3$ (78,8 mg, 0,514 mmol) a una mezcla de 5-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina, **14b** (50 mg, 0,26 mmol), ácido 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **4c** (63,1 mg, 0,21 mmol), y piridina (101,6 mg, 1,3 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla. La mezcla se extrajo con diclorometano (30 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa (A: agua [HCl al 0,05 %], B: MeCN; a continuación: A/B 57 %/43 % a 27 % /73 %). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto **46** (55 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco pálido. LCMS (ESI) m/z M+1: 483,9; RMN de ^1H (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 6,57 (t, J=2,09 Hz, 1 H), 7,38 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,78-7,95 (m, 3 H), 8,16 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,33 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,61-8,66 (m, 2 H), 8,77 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,51 (s, 1 H).

Ejemplo 15

N-(3-cloro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 51**



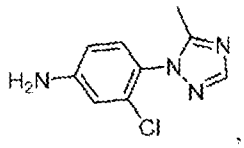
A. 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol, **15a**



, **15a**

Se añadieron 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (1,6 g, 9,11 mmol), 5-metil-1H-1,2,4-triazol (1,14 g, 13,7 mmol) y Cs_2CO_3 (8,9 g, 27,3 mmol) a DMF (15 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a baja presión para dar un aceite bruto de color amarillo. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 7:3 a éter de petróleo/acetato de etilo 3:7) para proporcionar el compuesto **15a** (1,5 g, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,38-2,56 (m, 1 H), 2,39-2,44 (m, 1 H), 2,51 (s, 2 H), 7,60-7,67 (m, 1 H), 7,90 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,23-8,33 (m, 1 H), 8,43-8,50 (m, 1 H), 8,69 (s, 1 H).

B. 3-cloro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina, **15b**

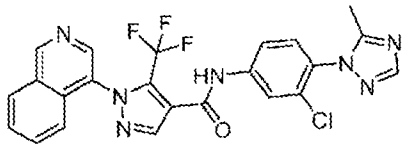


, **15b**

El 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol, **15a** (1500 mg, 2,26 mmol) se añadió a la mezcla de Fe (0) (877 mg, 15,71 mmol), NH_4Cl (840 mg, 15,71 mmol) en MeOH (10 ml), agua (5 ml) y THF (20 ml). La reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite bruto de color amarillo. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 1:1 a éter de petróleo/acetato de etilo 0:1) para proporcionar el compuesto **15b** (1200 mg,

91,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^{1} H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,90 (s, 3 H), 6,52-6,61 (m, 1 H), 6,69-6,77 (m, 1 H), 7,06 (d, J=8,61 Hz, 1 H), 7,16 (d, J=8,61 Hz, 1H), 7,87 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H).

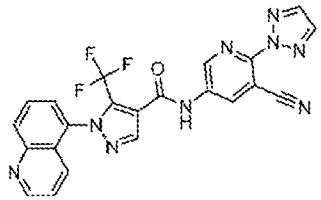
C. N-(3-cloro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 51**



Se añadió $POCl_3$ (110,23 mg, 0,719 mmol) a una mezcla de 3-cloro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina, **15b** (150 mg, 0,36 mmol), ácido 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **4c** (88,3 mg, 0,29 mmol) y piridina (142,2 mg, 1,8 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla. La mezcla se extrajo con diclorometano (30 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa (A: agua [HCl al 0,05 %], B: MeCN; a continuación: A/B 62 %/38 % a 32 % /68 %). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto 51 (31 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco pálido. LCMS (ESI) m/z M+1: 497,9; RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 2,50 (s, 3 H), 7,48 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,64 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J=8,60, 2,20 Hz, 1 H), 7,92-7,98 (m, 1H), 8,00-8,06 (m, 1 H), 8,22 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,39-8,48 (m, 2 H), 8,67 (br s, 1 H), 8,82 (br s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 9,53-9,91 (m, 1 H), 9,72 (br s, 1 H).

Ejemplo 16

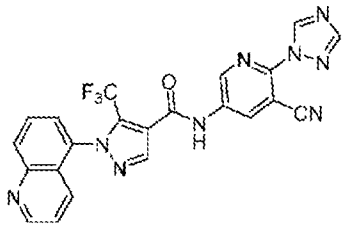
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 83**



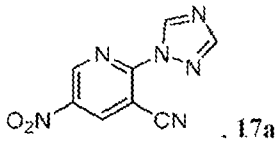
Se añadió $POCl_3$ (49,4 mg, 0,32 mmol) a una mezcla del 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo, **7b** (30 mg, 0,161 mmol), el ácido 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **3b** (49,5 mg, 0,16 mmol), y piridina (63,7 mg, 0,81 mmol) en diclorometano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla. La mezcla se extrajo con diclorometano (30 ml). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa (A: agua [HCl al 0,05 %], B: MeCN; a continuación: A/B 67 %/33 % a 37 % /63 %). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto **83** (33 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z M+1: 475,9. RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,07-8,21 (m, 4 H), 8,32 (t, J=8,03 Hz, 1 H), 8,48-8,57 (m, 3 H), 8,94 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 9,10-9,18 (m, 1 H), 9,35 (d, J=4,02 Hz, 1 H).

Ejemplo 17

N (5-ciano-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 86**



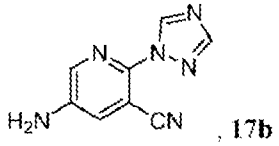
A. 5-nitro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)nicotinonitrilo, **17a**



17a

Se añadió K_2CO_3 (564,7 mg, 4,09 mmol) a una solución de 2-cloro-5-nitronicotinonitrilo (250 mg, 1,36 mmol) y 1,2,4-triazol (141,1 mg, 2,04 mmol) en MeCN (5 ml). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite bruto de color amarillo. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 10:1 a éter de petróleo/acetato de etilo 1:2) para proporcionar el compuesto **17a** (200 mg, 67,9 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,31 (s, 1 H), 9,02 (d, J = 2,51 Hz, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 9,48 (d, J = 2,51 Hz, 1 H).

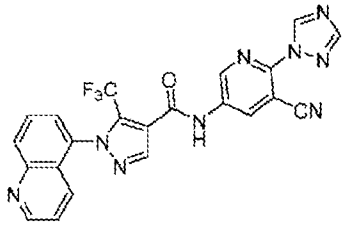
B. 5-amino-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)nicotinonitrilo, **17b**



17b

El 5-nitro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)nicotinonitrilo, **17a** (100 mg, 0,46 mmol) se añadió a una mezcla de Fe(0) (206,7 mg, 3,7 mmol), NH_4Cl (198,0 mg, 3,70 mmol) en THF (4 ml) y agua (1 ml). La reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con acetato de etilo (20 ml x 3). Los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad para dar un sólido bruto de color amarillo. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (éter de petróleo/acetato de etilo de 50/50 a 0/100) para proporcionar el compuesto **17b**(55 mg, 64 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,08-4,17 (m, 2 H), 7,35-7,42 (m, 1 H), 7,39 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H).

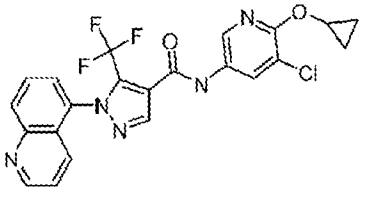
C. N-(5-ciano-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 86**



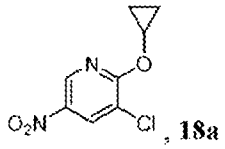
Se añadió $POCl_3$ (82,4 mg, 0,54 mmol) a una mezcla del 5-amino-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)nicotinonitrilo, **17b** (50 mg, 0,269 mmol), el ácido 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **3b** (82,5 mg, 0,27 mmol), y piridina (106,2 mg, 1,34 mmol) en diclorometano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla. La mezcla se extrajo con diclorometano (30 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa (A: agua [HCl al 0,05 %], B: MeCN; a continuación: A/B 65 %/35 % a 35 %/ 65 %). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto **86** (84 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z M+1: 475,9; RMN de ^1H (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,16-8,24 (m, 2 H), 8,31-8,39 (m, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 8,55 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 8,64 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,88 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,09 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 9,35-9,43 (m, 2 H).

Ejemplo 18

N(5-cloro-6-ciclopropoxipiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 79**



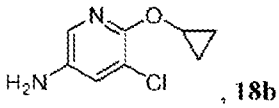
A. 3-cloro-2-ciclopropoxi-5-nitropiridina, **18a**



18a

Se añadió lentamente ciclopropanol (4,304 g, 74,10 mmol) a una mezcla de NaH (4,042 g, 101,0 mmol) en THF (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió 2,3-dicloro-5-nitropiridina en THF (20 ml) a la mezcla a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se templó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 90/10), para proporcionar 3-cloro-2-ciclopropoxi-5-nitropiridina **18a** (9 g, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo.

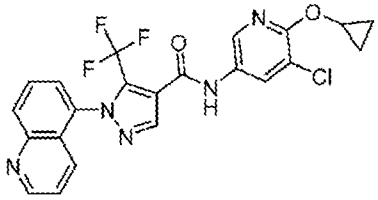
B. 5-cloro-6-ciclopropoxipiridin-3-amina, **18b**



18b

La 3-cloro-2-ciclopropoxi-5-nitropiridina, **18a** (18 g, 76,79 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH/THF/agua (2:4:1, 100 ml). Se añadieron Fe(0) (21,47 g, 384 mmol) y NH_4Cl (20,54 g, 384 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante 2 h. Se añadió acetato de etilo (200 ml) a la mezcla. Se retiró un precipitado mediante filtración. El precipitado se lavó con acetato de etilo (100 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió a la mezcla una solución de $NaHCO_3$ al 10 % (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La porción orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite bruto de color amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 10:1 a éter de petróleo/acetato de etilo 1:2) para proporcionar el compuesto **18b** (12 g, 78,3 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl3) δ ppm 0,78 (d, J=4,52 Hz, 4 H), 3,43 (s. ancho, 2 H), 4,22 (quin, J=4,58 Hz, 1 H), 7,10 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=2,51 Hz, 1H).

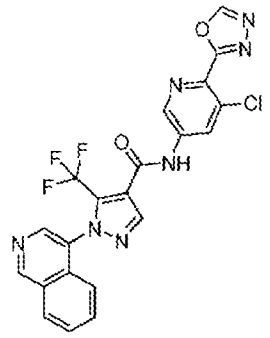
C. N (5-cloro-6-ciclopropoxipiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-razol-4-carboxamida, **compuesto 79**



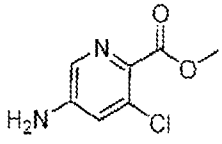
Se añadió HATU (111,6 mg, 0,294 mmol) a una mezcla de la 5-cloro-6-ciclopropoxipiridin-3-amina, **18b** (58,7 mg, 0,29 mmol), el ácido 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **3b** (75,1 mg, 0,245 mmol) y DIEA (94,85 mg, 0,73 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió a la mezcla agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad para dar un sólido bruto de color amarillo. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 10:1 a éter de petróleo/acetato de etilo 0:1) para dar el compuesto **79** (90 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z M+1: 473,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,73 (br s, 2 H), 0,77-0,83 (m, 2 H), 4,33 (dt, J=6,21, 3,04 Hz, 1 H), 7,56-7,63 (m, 1 H), 7,65-7,71 (m, 1 H), 7,87-7,93 (m, 1 H), 7,95-8,00 (m, 1 H), 8,29 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,33 (d, J=8,28 Hz, 1 H), 8,45 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 9,06 (dd, J=4,39, 1,38 Hz, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

Ejemplo 19

N-(5-cloro-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 69**



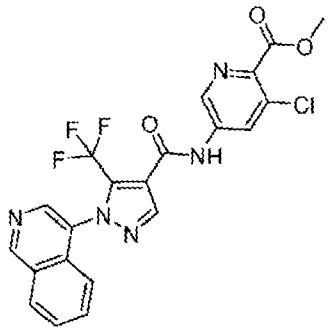
A. 5-amino-3-cloropicolinato de metilo, **19a**



, **19a**

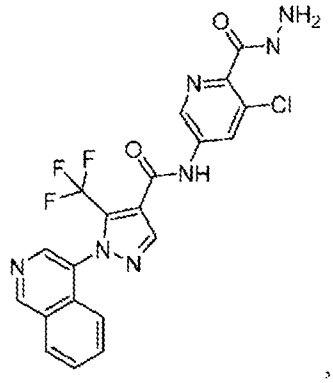
Una solución en agitación de 5-amino-2-bromo-3-cloropiridina (800 mg, 3,856 mmol), dppf (213,8 mg, 0,386 mmol) y NEt_3 (1,17 g, 11,6 mmol) en MeOH (4 ml) y tolueno (20 ml) se sometió a carbonilación a 70 °C (35 psi) con $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (314,9 mg, 0,386 mmol) como catalizador durante 16 h. Después de la captación de CO (1 equivalente), el catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 70/30) para proporcionar 5-amino-3-cloropicolinato de metilo, **19a** (400 mg, 56 %) en forma de un sólido de color rojo. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,95 (s, 3 H), 4,20 (br s, 2 H), 7,02 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,01 (d, J=2,43 Hz, 1 H).

B. 3-cloro-5-(1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinato de metilo, **19b**



A una solución de 5-amino-3-cloropicolinato de metilo, **19a** (270 mg, 1,45 mmol), ácido 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **4c** (387,9 mg, 1,206 mmol), y piridina (388 µl, 4,82 mmol) en diclorometano (3 ml), se le añadió gota a gota $POCl_3$ (221 µl, 2,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. Se añadió NaHCOs acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite bruto de color amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 10:1 a éter de petróleo/acetato de etilo 0:1) para dar 3-cloro-5-(1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinato de metilo, **19b** (190 mg, 33 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 475,9.

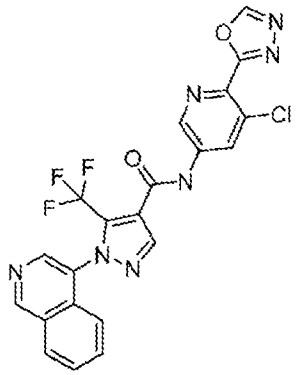
C. N-(5-cloro-6-(hidrazinacarbonil)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **19c**



, **19c**

A una solución de 3-cloro-5-(1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinato de metilo, **19b** (170 mg, 0,36 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió $NH_2NH_2.H_2O$ al 85 % (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 4 h. El disolvente se concentró a presión reducida para dar un sólido de color rojo. El sólido de color rojo se lavó con una mezcla de éter de petróleo (5 ml) y acetato de etilo (1 ml) para dar el compuesto **19c** (160 mg, 83 %) en forma de un sólido de color rojo. LCMS (ESI) m/z M+1: 476,0.

D. N-(5-cloro-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 69**

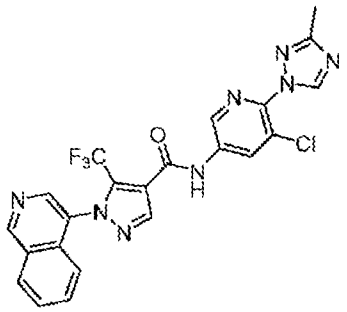


A una solución de la N (5-cloro-6-(hidrazinacarbonil)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **19c** (160 mg, 0,296 mmol) y ortoformiato de trietilo (131,6 mg, 0,888 mmol) en tolueno (3 ml) se le añadió HOAc (5,3 mg, 0,09 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. El disolvente se concentró para proporcionar un aceite bruto de color amarillo. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 10:1 a acetato de etilo/metanol 5:1) para proporcionar el compuesto **69** (26,8 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z M+1: 485,9; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,34 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,75-7,83 (m, 2 H), 8,16 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,29 (s, 2 H) 8,60 (s, 2 H), 8,75 (d, J=3,97 Hz, 2 H), 9,45 (s, 1 H).

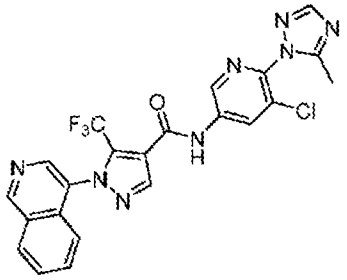
Ejemplo 20

N-(5-cloro-6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 53**

N-(5-cloro-6-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 54**

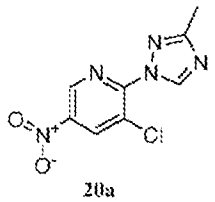


Compuesto 53

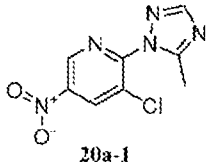


Compuesto 54

A. 3-cloro-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-nitropiridina (**20a**) y 3-cloro-2-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-nitropiridina (**20a-1**)



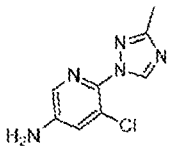
20a



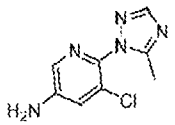
20a-1

Se añadieron 2,3-dicloro-5-nitropiridina (2 g, 10,36 mmol), 3-metil-1/7-1,2,4-triazol (1,722 g, 20,73 mmol) y Cs_2CO_3 (6,798 g, 20,73 mmol) a DMF (30 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se templó con agua (200 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100:0 a 50:50) para proporcionar una mezcla de los compuestos **20a** y **20a-1** (780 mg, 31 %) en forma de un sólido de color blanco.

B. 5-cloro-6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-amina (20b) y 5-cloro-6-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-amina (**20b-1**)



20b

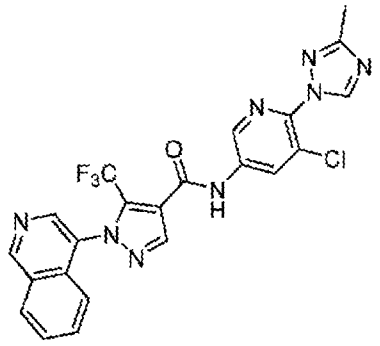


20b-1

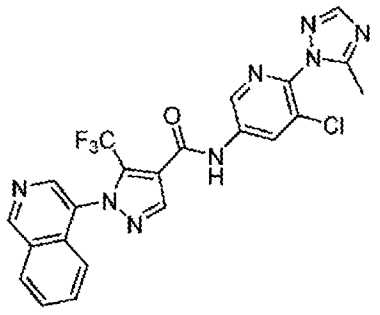
Una mezcla de 3-cloro-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-nitropiridina, **20a** y 3-cloro-2-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-nitropiridina, **20a-1** (780 mg, 1,63 mmol) se disolvió en MeOH (20 ml), y se añadieron Zn (0) (1,058 g, 16,28 mmol) y NH_4Cl acuoso (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con acetato de etilo (20 ml x 3). Se añadió agua (50 ml) y la capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad para dar una mezcla bruta de los compuestos **20b** y **20b-1** (400 mg, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 2,43 (s, 3 H), 2,85 (d, J=0,66 Hz, 1 H), 2,99 (s, 1 H), 7,21-7,23 (m, 1 H), 7,82 (d, J=2,65 Hz, 1 H) ,7,86 (dd, J=4,85, 2,43 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,61-8,65 (m, 1 H), 8,63 (s, 1 H).

C. N-(5-cloro-6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 53**

N-(5-cloro-6-(5-metil-1H -1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H -pirazol-4-carboxamida, **compuesto 54**



Compuesto 53



Compuesto 54

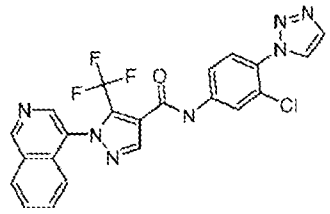
A una mezcla de los compuestos 5-cloro-6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-amina, **20b** y 5-cloro-6-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-amina, **20b-1** (100 mg, 0,31 mmol), ácido 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **4c** (263,0 mg, 0,63 mmol), y piridina (62,0 mg, 0,78 mmol) disueltos en diclorometano (10 ml) se le añadió $POCl_3$(96,2 mg, 0,63 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado (20 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite bruto de color amarillo. El aceite bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (A: agua [HCl al 0,05 %]-CAN, B: MeCN, A/B: 48 %/52 %). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar una mezcla de los compuestos **53** y **54** (90 mg). La mezcla se separó mediante cromatografía de fluidos supercríticos (NH_3H_2O al 0,1 %: MeOH. Fase móvil: A: CO_2 B: NH_3H_2O al 0,1 %: MeOH; A/B 75/25).

Compuesto 53: N-(5-cloro-6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, (37,8 mg, 24,1 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z M+1: 498,9. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,34-2,40 (m, 3 H), 7,27-7,30 (m, 1 H), 7,81-7,90 (m, 1 H), 7,90-7,97 (m, 1 H), 8,33-8,41 (m, 1 H), 8,66-8,72 (m, 1 H), 8,74-8,82 (m, 2 H), 8,86-8,98 (m, 2 H), 9,60 (s, 1 H).

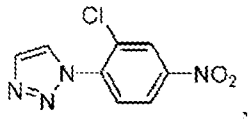
Compuesto 54: N-(5-cloro-6-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (18,4 mg, 11,7 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z M+1: 499,0. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,34-2,37 (m, 3 H), 7,23-7,32 (m, 1 H), 7,82-7,90 (m, 1 H), 7,91-7,98 (m, 1 H), 8,06-8,12 (m, 1 H), 8,33-8,41 (m, 1 H), 8,59-8,64 (m, 1 H), 8,65-8,70 (m, 1 H), 8,75-8,81 (m, 1 H), 8,85-8,90 (m, 1 H), 9,58-9,64 (m, 1 H).

Ejemplo 21

N-(3-cloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 18**



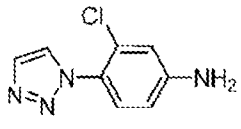
A. 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol, **21a**



21a

A una solución de 3-cloro-4-fluoronitrobenceno (1,2 g, 6,836 mmol) y 2H-1,2,3-triazol (0,567 g, 8,203 mmol) en DMA anhidro (5 ml) se le añadió K_2CO_3 (1,89 g, 13,672 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante la noche. La reacción se concentró para dar un producto bruto en forma de un aceite. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 20/80 para proporcionar 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol, **21a** (400 mg, 26,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,92-8,00 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 8,35 (dd, J=8,71, 2,32 Hz, 1 H), 8,51 (d, J=2,43 Hz, 1 H)

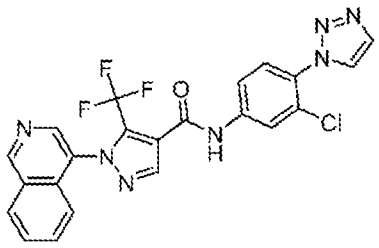
B. 3-cloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)anilina, **21b**



, **21b**

A una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol, **21a** (400 mg, 1,781 mmol) en MeOH/THF/agua (5 ml/10 ml/5 ml) se le añadió Fe (0) (497 mg, 8,905 mmol) y cloruro de amonio (476 mg, 8,905 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La reacción se filtró y el disolvente orgánico se concentró. Se añadió agua (10 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml × 3). La capa orgánica separada se secó con $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido bruto. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 0/100 para proporcionar 3-cloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)anilina, **21b** (300 mg, 86,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,03 (br. s., 2 H), 6,66 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H), 6,82 (d, J=1,96 Hz, 1 H), 7,32 (d, J=8,61 Hz, 1 H), 7,85 (d, J=14,09 Hz, 2 H)

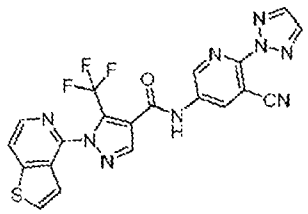
C. N-(3-cloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 18**



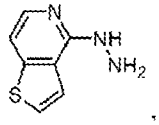
A una solución del ácido 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (50 mg, 0,16 mmol), la 3-cloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)anilina, **21b** (37 mg, 0,19 mmol) y piridina (63 mg, 0,8 mmol) en diclorometano (2 ml), se añadió gota a gota $POCl_3$ (49,4 mg, 0,32 mmol) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. Se añadió agua (5 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano (5 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite bruto de color amarillo. El aceite bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (A: agua [hidróxido de amoniaco al 0,05 % v/v], B: MeCN; a continuación: A/B 60 %/40 % a 70 % /30 %). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto 18 (30 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z M+1: 483,9; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,37 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,61-7,69 (m, 2 H), 7,75-7,85 (m, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,12-8,20 (m, 2 H), 8,27 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 9,46 (s, 1 H).

Ejemplo 22

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[3,2-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 90**



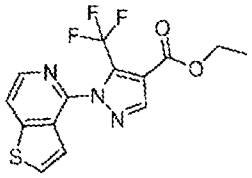
A. 4-Hidraziniltieno[3,2-c]piridina, **22a**



, **22a**

Una mezcla de 4-clorotieno[3,2-c]piridina (150 mg, 0,88 mmol) en hidrato de hidrazina (4 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se extrajo con diclorometano (30 ml × 2). La porción orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto (120 mg, 82 %) en forma de un sólido de color amarillo.

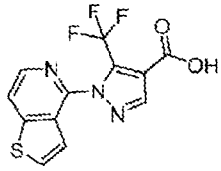
B. 1-(Tieno[3,2-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **22b**



, **22b**

Una solución de 4-hidraziniltieno[3,2-c]piridina, **22a** (120 mg, 7,26 mmol) y 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (227 mg, 0,944 mmol) en EtOH (50 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100:0 a 70:30) para proporcionar el compuesto **22b** (120 mg, 48 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 341,9.

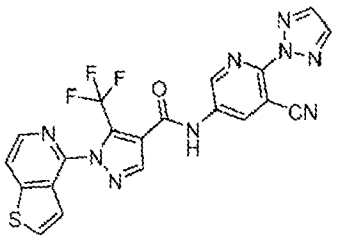
C. Ácido 1-(tieno[3,2-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **22c**



, **22c**

Una solución de 1-(tieno[3,2-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **22b** (120 mg, 0,352 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (3 ml) se agitó a 130 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto (110 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z M+1: 313,8.

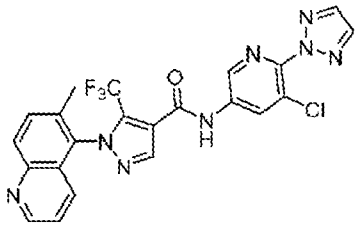
D. N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[3,2-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 90**



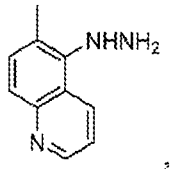
A una solución del ácido 1-(tieno[3,2-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **22c** (90 mg, 0,29 mmol), el 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo, **7b** (45,6 mg, 0,23 mmol) y piridina (115,9 µl, 1,44 mmol) en diclorometano (5 ml), se añadió $POCl_3$ (52,6 µl, 0,575 mmol) gota a gota a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. Se añadió NaHCOs acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite bruto de color amarillo. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 10:1 a éter de petróleo/acetato de etilo 0:1) para proporcionar el compuesto **90** (71,2 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z M+1: 481,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,45 (d, J=5,51 Hz, 1 H), 8,11 (d, J=5,51 Hz, 1 H), 8,30 (s, 2 H), 8,39 (d, J=5,51 Hz, 1 H), 8,46 (d, J=5,51 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,88 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,11 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,46 (s, 1 H).

Ejemplo 23

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(6-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 27**



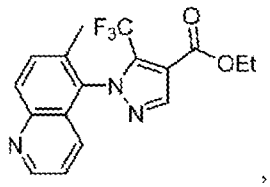
A. 5-Hidrazinil-6-metilquinolina, **23a**



, **23a**

Una solución de 6-metilquinolin-5-amina (800 mg, 5,06 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (5 ml) se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió lentamente una solución de nitrito de sodio (419 mg, 6,07 mmol) y agua (0,5 ml), a continuación se agitó a 0 °C durante 1 h. A continuación, se añadió ácido L-ascórbico (935 mg, 5,31 mmol) a la mezcla de reacción durante 10 min. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h antes de calentarla a 80 °C durante 30 min. Se añadió agua (4 ml). La suspensión se enfrió hasta 0 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla resultante se basificó hasta un pH de 10 con NaOH ac. 4 M, se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3) y se secó con Na_2SO_4 anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo de 100:0 a 30:70) para proporcionar el compuesto 23a (150 mg, 17 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,93-8,89 (m, 1H), 8,75-8,72 (m, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 4,87-4,60 (m, 1H), 2,52-2,50 (m, 2 H), 2,42 (s, 3H).

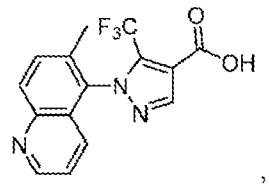
B. 1-(6-Metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **23b**



, **23b**

Una solución que consistía en el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (130 mg, 0,541 mmol), la 5-hidrazinil-6-metilquinolina, **23a** (113 mg, 0,541 mmol) y etanol (5 ml) se sometió a reflujo a 80 °C durante 16 h antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo de 100:0 a 50:50) para dar el compuesto **23b** (130 mg, 60 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,91 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,20 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz 1H), 7,42-7,29 (m, 2H), 4,41 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

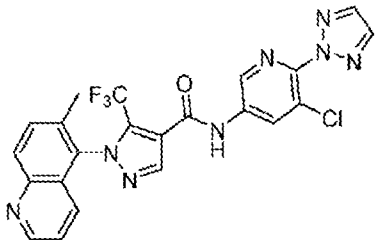
C. Ácido 1-(6-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **23c**



, **23c**

Una solución que consistía en 1-(6-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **23b** (100 mg, 0,286 mmol), NaOH (34,4 mg, 0,859 mmol) y agua:EtOH (3 ml, 1:2) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, se neutralizó hasta un pH de 7 con HCl acuoso 4 N y se recogió mediante filtración un sólido, el compuesto **23** (90 mg, bruto), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI): R_T = 0,65 min, masa calculada para $C_{15}H_{10}F_3N_3O_2$ 321,254, m/z encontrada 322,0 $[M+H]^+$.

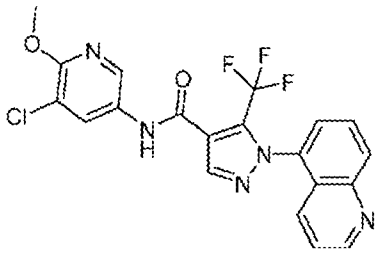
D. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(6-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 27**



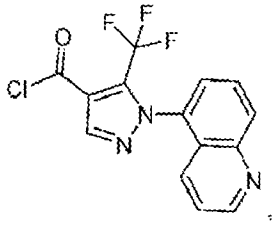
Se añadió gota a gota $POCl_3$ (45,8 mg, 0,299 mmol) a una solución que consistía en ácido 1-(6-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **23c** (80,0 mg, 0,249 mmol), 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (97,4 mg, 0,498 mmol) y piridina (5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla resultante se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa utilizando una columna Boston Green ODS de 150 × 30 mm × 5 µm (del 27 % al 57 % [v/v] de ACN y agua con HCl al 0,05 %) para proporcionar el compuesto **27**. El producto se suspendió en agua (10 ml), la mezcla se congeló usando hielo seco/acetona y, a continuación, se liofilizó hasta sequedad para dar el compuesto **27** (23,5 mg, 18 %). LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$ 498,848, m/z encontrada 499,0 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,50 (s, 1H), 9,08 (dd, *J* = 1,2, 4,0 Hz, 1H), 8,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,79-8,73 (m, 2H), 8,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 4,4, 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H).

Ejemplo 24

N-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 7**



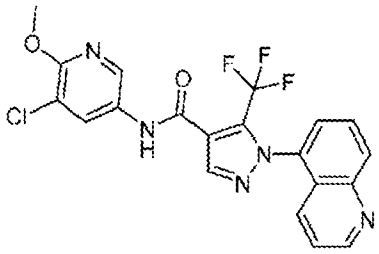
A. Cloruro de 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carbonilo, **24a**



24a

Se añadió dicloruro de oxalilo (0,0830 ml, 0,976 mmol) a la solución que consistía en el ácido 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **3b** (200 mg, 0,651 mmol), diclorometano (15 ml) y DMF (cantidad catalítica). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución resultante se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto 24a (200 mg, bruto), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

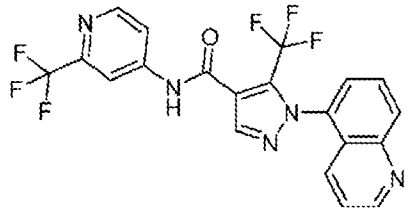
B. N-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 7**



Una solución que consistía en cloruro de 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carbonilo, **24a** (200 mg, 0,614 mmol), 5-cloro-6-metoxipiridin-3-amina (117 mg, 0,737 mmol) y piridina (10 ml) se agitó a 90 °C durante 1 h antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa (del 38 % al 68 % (v/v) de CH_3CN y agua con NH_3 al 0,05 %) para proporcionar el compuesto 7 (74,80 mg, 27 %) en forma de un sólido de color marrón. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{13}ClF_3N_5O_2$ 447,07, m/z encontrada 448,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,03 (dd, *J* = 1,6, 4,4 Hz, 1H), 8,36 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 8,28-8,10 (m, 3H), 7,88-7,80 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,47 (dd, *J*= 4,4, 8,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

Ejemplo 25

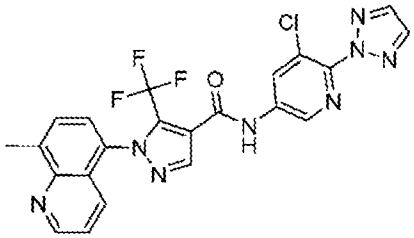
1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 6**



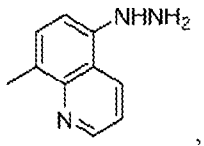
Una solución que consistía en cloruro de 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carbonilo, **24a** (200 mg, 0,614 mmol), 2-(trifluorometil)piridin-4-amina (119 mg, 0,737 mmol) y piridina (10 ml) se agitó a 90 °C durante 1 h antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa (del 43 % al 63 % (v/v) de CH_3CN y agua con NH_3 al 0,05 %) para proporcionar el compuesto 6 (107,30 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{11}F_6N_5O$ 451,09, m/z encontrada 452,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,04 (dd, *J* = 1,6, 4,4 Hz, 1H), 8,71 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,49 (dd, *J* = 4,4, 8,4 Hz, 1H).

Ejemplo 26

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 28**



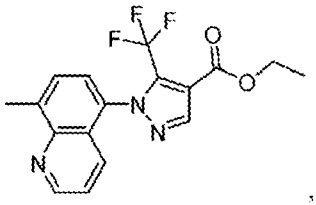
A. 5-Hidrazinil-8-metilquinolina, **26a**



26a

Una solución de nitrito de sodio (65,4 mg, 0,948 mmol) y agua (0,5 ml) se añadió gota a gota a una solución que consistía en 8-metilquinolin-5-amina (100 mg, 0,632 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (4 ml) a una temperatura entre -10 °C y 0 °C. La mezcla se agitó a una temperatura entre -10 °C y 0 °C durante 1,5 h. Se añadió gota a gota una solución que consistía en $SnCl_2$ (285 mg, 1,26 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml) a una temperatura entre -10 °C y 0 °C, a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de la filtración. El sólido recogido se lavó con MeOH (2 ml x 2) para dar el compuesto 26a (90 mg, bruto), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{11}N_3$ 173,214, m/z encontrada 174,2 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 10,72 (br. s., 2H), 9,82-9,31 (m, 1H), 9,14 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 9,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,98-7,85 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H).

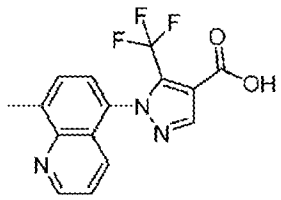
B. 1-(8-Metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **26b**



, **26b**

Una solución que consistía en 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (87,8 mg, 0,366 mmol), 5-hidrazinil-8-metilquinolina, **26a** (90,0 mg, 0,366 mmol) y etanol (3 ml) se sometió a reflujo a 80 °C durante 16 h antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo de 100:0 a 70:30) para proporcionar el compuesto **26b** (90 mg, 70 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,06-8,98 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,58-7,43 (m, 3H), 4,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

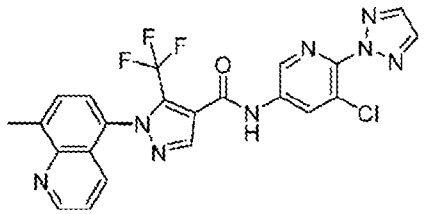
C. Ácido 1-(8-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **26c**



, **26c**

Una solución de 1-(8-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **26b** (70 mg, 0,20 mmol), NaOH (24,0 mg, 0,601 mmol) y agua: EtOH (3 ml, 1:2) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó hasta un pH de 7 con HCl acuoso 4 M y, a continuación, se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto bruto 26c (110 mg, bruto), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{15}H_{10}F_3N_3O_2$ 321,254, m/z encontrada 322,0 $[M+H]^+$.

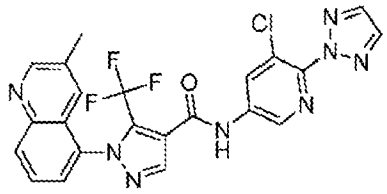
D. N (5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 28**



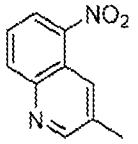
Se añadió gota a gota $POCl_3$ (52,7 mg, 0,344 mmol) a una solución de 1-(8-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **26c** (100 mg, 0,286 mmol), 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (112 mg, 0,573 mmol) y piridina (3 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla resultante se vertió en NaHCOs acuoso saturado (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa (del 48 % al 78 % (v/v) de ACN y agua con NH_3 al 0,05 %) para proporcionar un compuesto puro **28**. El compuesto se suspendió en agua (10 ml), la mezcla se congeló usando hielo seco/acetona y, a continuación, se liofilizó hasta sequedad para dar el compuesto **28** (39,20 mg, 27 %). LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$ 498,848, m/z encontrada 498,9 $[M+H]^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,08 (dd, *J*= 1,6, 4,0 Hz, 1H), 8,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,85-7,79 (m, 2H), 7,68 (dd, *J* = 4,4, 8,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H).

Ejemplo 27

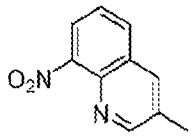
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 65**



A. 3-Metil-5-nitroquinolina (27a) y 3-metil-8-nitroquinolina **(27a-1)**



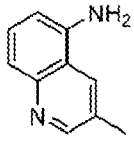
27a



27a-1

Se añadió gota a gota HNO_3 (4,72 ml, 105 mmol) a una mezcla que consistía en 3-metilquinolina (5,0 g, 35 mmol) y H_2SO_4 (5 ml) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se neutralizó hasta un pH de 7 con NaOH acuoso 1 M, se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3), y los extractos se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo de 100:0 a 50:50) para proporcionar una mezcla de los compuestos **27a** y 27a-**1** (4 g, 30 %) LCMS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_8N_2O_2$ 188,18, m/z encontrada 189,0 $[M+H]^+$.

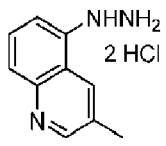
B. 3-Metilquinolin-5-amina, **27b**



, 27b

Se añadió una mezcla de 3-metil-5-nitroquinolina (27a) y 3-metil-8-nitroquinolina (27a-1) (3,50 g, 9,30 mmol), MeOH (30 ml) y Pd/C seco (350 mg, 5 %) a una botella de hidrogenación de 500 ml. La mezcla se agitó en una atmósfera de H_2 (30 psi) a temperatura ambiente durante 16 h. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con MeOH (100 ml). El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto bruto **27b**, que se purificó mediante FCC (acetato de etilo: metanol = 100:0 a 95:5) para proporcionar el compuesto **27b** (300 mg, 20 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- *d 6*) δ ppm 8,64 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

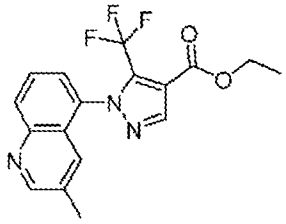
C. 5-Hidrazinil-3-metilquinolina, **27c**



, 27c

Se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (131 mg, 1,90 mmol) y agua (1 ml) a una solución de 3-metilquinolin-5-amina, **27b** (200 mg, 1,26 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) a una temperatura entre -10 °C y 0 °C. La mezcla se agitó a una temperatura entre -10 °C y 0 °C durante 1,5 h. Se añadió gota a gota una solución que consistía en $SnCl_2$ (571 mg, 2,53 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) a una temperatura entre -10 °C y 0 °C, después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La suspensión se filtró para dar el compuesto **27c** (200 mg, bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{11}N_3$ 173.214, m/z encontrada 174,0 $[M+H]^+$.

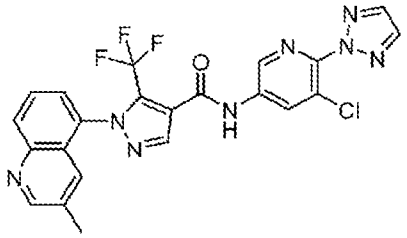
D. 1-(3-Metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **27d**



, **27d**

Una solución que consistía en 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (195 mg, 0,813 mmol), 5-hidrazinil-3-metilquinolina, **27c** (200 mg, 0,813 mmol), trietilamina (164 mg, 1,63 mmol) y etanol (2 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h antes de enfriarla a temperatura ambiente. La reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo de 100:0 a 60:40) para dar el compuesto 27d (100 mg, 35 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,85 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 4,43 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

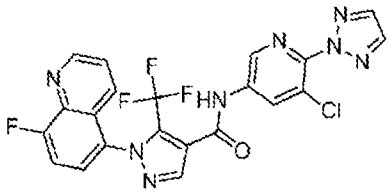
E. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 65**



Una solución que consistía en 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (44,8 mg, 0,229 mmol), y THF (0,5 ml) se añadió a terc-butóxido de potasio en THF (0,687 ml, 0,687 mmol, 1 M) a 0 °C, a continuación se añadió una solución que consistía en 1-(3-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **27d** (60,0 mg, 0,229 mmol), y THF (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa (del 41 % al 71 % (v/v) de ACN y agua con NH_3 al 0,05 %) para proporcionar el compuesto puro **65**. El producto se suspendió en agua (10 ml), la mezcla se congeló usando hielo seco/acetona y, a continuación, se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto **65** (45,40 mg, 40 %). LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$ 498,848, m/z encontrada 499,0 $[M+H]^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,28 (br.s., 1H), 8,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31-8,27 (m, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,92-7,85 (m, 2H), 7,40-7,38 (m, 1H), 2,47 (s, 3H).

Ejemplo 28

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 40**



A. 8-Fluoro-5-hidrazinilquinolina, **28a**

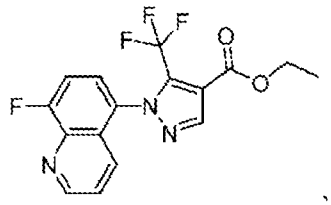


, **28a**

Se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (95,7 mg, 1,39 mmol) y agua (0,5 ml) a una solución que consistía en 8-fluoroquinolin-5-amina (150 mg, 0,925 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (4 ml, 36 %) a una temperatura entre -10 °C y 0 °C. La mezcla se agitó a una temperatura entre -10 °C y 0 °C durante 1,5 h. Se añadió

gota a gota una solución de $SnCl_2$ (417 mg, 1,85 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) a una temperatura entre -10 °C y 0 °C, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró. El sólido resultante se lavó con MeOH (1 ml x 2) y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto **28a** (220 mg, bruto) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI): masa calculada para $C_9H_8FN_3$ 177,178, m/z encontrada 178,1 $[M+H]^+$.

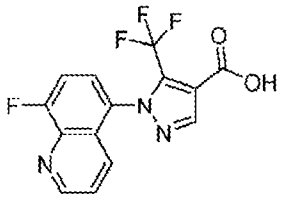
B. 1-(8-Fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **28b**



, **28b**

Una solución que consistía en 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (207 mg, 0,864 mmol), sal de HCl de 8-fluoro-5-hidrazinilquinolina, **28a** (360 mg, 0,864 mmol), trietilamina (175 mg, 1,73 mmol) y etanol (5 ml) se sometió a reflujo a 80 °C durante 16 h antes de enfriarla a temperatura ambiente. La reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo de 100:0 a 70:30) para dar el compuesto **28b** (100 mg, 33 %). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,06 (dd, J = 1,6, 4,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,61-7,48 (m, 4H), 4,41 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

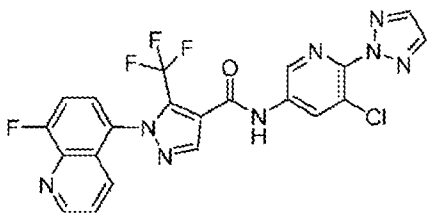
C. Ácido 1-(8-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **28c**



, **28c**

Una solución de 1-(8-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **28b** (100 mg, 0,283 mmol), NaOH (34,0 mg, 0,849 mmol) y agua: EtOH (3 ml, 1:2) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se neutralizó hasta un pH de 7 con HCl acuoso 4 M y, a continuación, se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto **28c** (120 mg, bruto), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_7F_4N_3O_2$ 325,218, m/z encontrada 325,9 $[M+H]^+$.

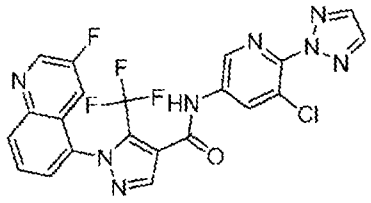
D. N (5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 40**



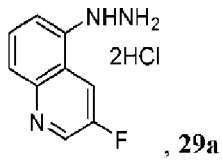
Se añadió gota a gota $POCl_3$ (56,6 mg, 0,369 mmol) a una solución del ácido 1-(8-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **28c** (100 mg, 0,307 mmol), la 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (120 mg, 0,615 mmol) y piridina (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa (del 38 % al 68 % (v/v) de ACN y agua con NH_3 al 0,05 %) para proporcionar el compuesto puro **40**. El compuesto se suspendió en agua (10 ml), la mezcla se congeló usando hielo seco/acetona y, a continuación, se liofilizó hasta sequedad para dar el compuesto **40** (20,10 mg, 13 %). LCMS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{11}ClF_4N_8O$ 502,812, m/z encontrada 502,9 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,28 (br.s., 1H), 9,13 (dd, J = 1,6, 4,0 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,00 (dd, J = 4,4, 8,4 Hz, 1H), 7,87-7,78 (m, 2H), 7,67 (d, J= 8,4 Hz, 1H).

Ejemplo 29

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 25**



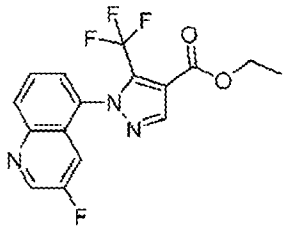
A. 3-Fluoro-5-hidrazinilquinolina, **29a**



, **29a**

Se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (95,7 mg, 1,39 mmol) y agua (0,5 ml) a una solución que consistía en 3-fluoroquinolin-5-amina (150 mg, 0,925 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (4 ml, 36 %) a -10 °C - 0 °C. La mezcla se agitó a una temperatura entre -10 °C y 0 °C durante 1,5 h. Se añadió gota a gota una solución de $SnCl_2$ (417 mg, 1,85 mmol) y se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (1 ml) a una temperatura entre -10 °C y 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró. El sólido resultante se lavó con MeOH (1 ml x 2) y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto **29a** (220 mg, bruto), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI): masa calculada para $C_9H_8FN_3$ 177,178, m/z encontrada 178,1 $[M+H]^+$.

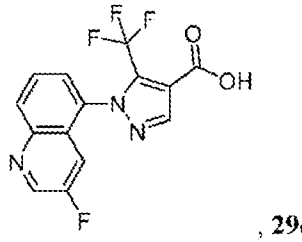
B. 1-(3-Fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **29b**



, **29b**

Una solución que consistía en 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (211 mg, 0,880 mmol), 3-fluoro-5-hidrazinilquinolina, **29a** (220 mg, 0,880 mmol), trietilamina (178 mg, 1,76 mmol) y etanol (5 ml) se sometió a reflujo a 80 °C durante 16 h antes de enfriarla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto **29b**, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo de 100:0 a 70:30) para dar el compuesto 29b (160 mg, 51 %). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,94-8,89 (m, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 4,43 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

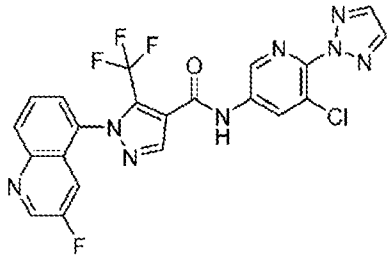
C. Ácido 1-(3-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **29c**



, **29c**

Una solución que consistía en 1-(3-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **29b** (160 mg, 0,453 mmol), NaOH (54,3 mg, 1,54 mmol) y agua: EtOH (3 ml, 1:2) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se neutralizó hasta un pH de 7 con HCl acuoso 4 M, y el sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto **29c** (150 mg, bruto), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_7F_4N_3O_2$ 325,218, m/z encontrada 325,9 $[M+H]^+$.

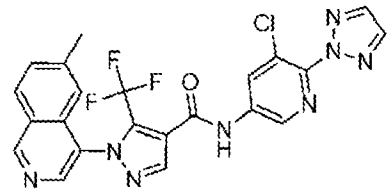
D. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 25**



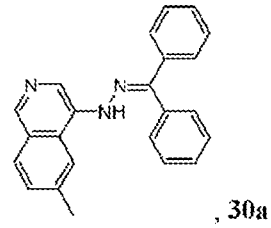
Se añadió gota a gota $POCl_3$ (5,7 mg, 0,037 mmol) a una solución del ácido 1-(3-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-177-pirazol-4-carboxílico, **29c** (160 mg, 0,492 mmol), la 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (192 mg, 0,984 mmol), y piridina (5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla resultante se vertió en NaHCOs acuoso saturado (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto bruto **25**, que se purificó mediante HPLC de fase inversa (del 42 % al 72 % (v/v) de ACN y H_2O con NH_3 al 0,05 %) para proporcionar el compuesto puro 25. El producto se suspendió en agua (10 ml), la mezcla se congeló usando hielo seco/acetona y, a continuación, se liofilizó hasta sequedad para dar el compuesto 25 (53,60 mg, 21 %). LCMS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{11}ClF_4N_8O$ 502,812, m/z encontrada 502,9 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,24 (br.s., 1H), 9,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 2H), 8,03-7,96 (m, 2H), 7,52-7,49 (m, 1H).

Ejemplo 30

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(6-metilisoquinolin-4-il)-5-trifluorometil-1H-razol-4-carboxamida, **compuesto 36**



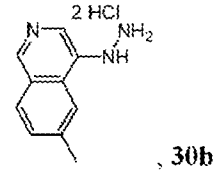
A. 4-(2-(Difenilmetilen)hidrazinil)-6-metilisoquinolina, **30a**



, **30a**

Una mezcla de 4-bromo-6-metilisoquinolina (500 mg, 2,25 mmol), benzofenona hidrazona (442 mg, 2,25 mmol), BINAP (140 mg, 0,225 mmol), acetato de paladio (II) (50,5 mg, 0,225 mmol), terc-butóxido de sodio (325 mg, 3,38 mmol) y tolueno (3 ml) se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 20 h en una atmósfera de N_2 antes de enfriarla a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró para dar un aceite de color negro, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo, 30:70) para proporcionar el compuesto **30a** (280 mg, 37 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{19}N_3$ 337,4, m/z encontrada 338,0 $[M+H]^+$.

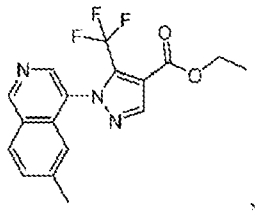
B. Clorhidrato de 4-hidrazinil-6-metilisoquinolina, **30b**



, **30b**

Una mezcla de 4-(2-(difenilmetilen)hidrazinil)-6-metilisoquinolina, **30a** (260 mg, 0,771 mmol), clorhidrato concentrado (10 ml, 12 M en agua, 43 mmol) y EtOH (1 ml) se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con DCM (3 ml x 2) y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto **30b** (145 mg, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{11}N_3$ 173,2, m/z encontrada 174,1 $[M+H]^+$.

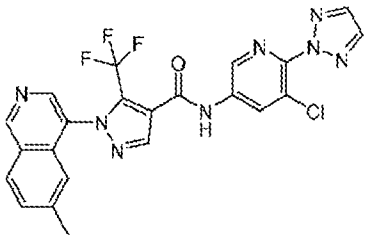
C. 1-(6-metilisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **30c**



, **30c**

Una mezcla de clorhidrato de 4-hidrazinil-6-metilisoquinolina, **30b** (145 mg, 0,589 mmol), 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (200 mg, 0,707 mmol), trietilamina (0,246 ml, 1,77 mmol) y EtOH (5 ml) se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 20 h antes de enfriarla a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó mediante FCC (acetato de etilo: éter de petróleo, 40: 60), para proporcionar el compuesto **30c** (96 mg, 47 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2$ 349,3, m/z encontrada 350,1 $[M+H]^+$.

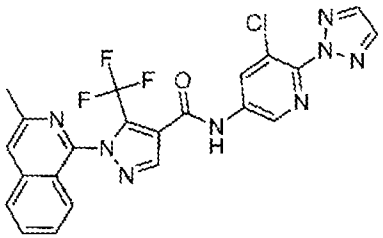
D. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(6-metilisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 36**



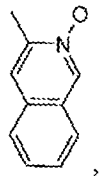
El 1-(6-metilisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **30c** (90,0 mg, 0,258 mmol) en THF (0,5 ml) y la 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (50,4 mg, 0,258 mmol) en THF (0,5 ml) se añadieron a una suspensión de terc-butóxido de potasio (43,4 mg, 0,386 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h antes de evaporarla a presión reducida para dar un sólido de color amarillo, que se purificó mediante HPLC de fase inversa (CH_3CN en agua básica [NH_3•H_2O al 0,05 %] del 45 % al 75 %, v/v). El residuo resultante se volvió a suspender en agua (50 ml) y la mezcla resultante se liofilizó hasta sequedad para eliminar completamente el residuo de disolvente. El compuesto **36** (40,40 mg, 31 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$ 498,8, m/z encontrada 498,9 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,28 (br s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,72 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,53-2,52 (m, 3H).

Ejemplo 31

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metilisoquinolin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 9**



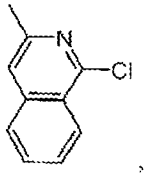
A. 2-Óxido de 3-metilisoquinolina, **31a**



, **31a**

Se añadió en porciones ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,53 g, 14,7 mmol) a una mezcla que consistía en 3-metilisoquinolina (1,91 g, 13,3 mmol) y DCM (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 días a temperatura ambiente antes de diluirla con DCM (100 ml), lavarla con $NaHCO_3$ acuoso (70 ml x 2) y salmuera (70 ml), secarla con Na_2SO_4 anhidro, filtrarla y concentrar el filtrado a presión reducida para proporcionar el compuesto **31a** (1,4 g, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_9NO$ 159,2, m/z encontrada 160,0 $[M+H]^+$

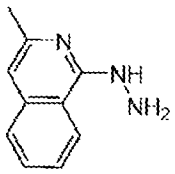
B. 1-cloro-3-metilisoquinolina, **31b**



, **31b**

A una solución agitada de 2-óxido de 3-metilisoquinona, **31a** (1,40 g, 8,80 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 ml) a 0 °C se añadió oxicloruro de fósforo (0,902 ml, 9,67 mmol), seguido de la adición gota a gota de DMF (0,338 ml, 4,40 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Se añadió lentamente una solución acuosa saturada de carbonato de sodio a la mezcla de reacción para ajustar el pH hasta 7-8. La mezcla resultante se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto bruto **31b**, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo: éter de petróleo 20: 80) para proporcionar el compuesto **31b** (670 mg, 43 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_8ClN$ 177,6, m/z encontrada 177,9 $[M+H]^+$

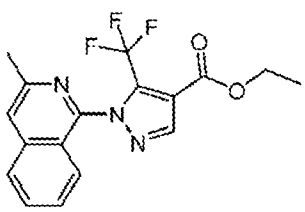
C. 1-Hidrazinil-3-metilisoquinolina, **31c**



, **31c**

Una mezcla de 1-cloro-3-metilisoquinolina, **31b** (670 mg, 3,77 mmol), hidrato de hidrazina (4,44 g, 75,4 mmol) y EtOH (5 ml) se calentó a 90 °C y se agitó durante 20 h antes de enfriarla a temperatura ambiente. La mezcla se concentró para dar un sólido de color amarillo, que se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (100 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **31c** (715 mg, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. El producto bruto se usó directamente sin purificación adicional. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{11}N_3$ 173,2, m/z encontrada 174,0 $[M+H]^+$.

D. 1-(3-metilisoquinolin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **31d**

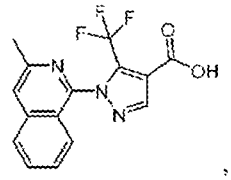


, **31d**

Una mezcla de 1-hidrazinil-3-metilisoquinolina, **31c** (710 mg, 4,10 mmol), 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (1,27 g, 4,51 mmol), y EtOH (15 ml) se calentó a 90 °C y se agitó durante 20 h antes de enfriarla a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo, que se trató con MeOH (5 ml) y se agitó durante 15 min. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con

MeOH (3 ml × 2) y se secó a presión reducida a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto **31d** (823,2 mg, 56 %). LCMS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2$ 349,3, m/z encontrada 350,0 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (s, 1H), 7,87 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,77-7,66 (m, 2H), 7,59-7,48 (m, 2H), 4,42 (q, *J*= 7,2 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

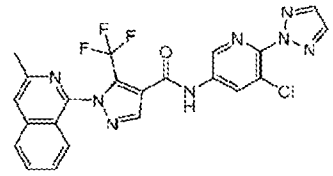
E. Ácido 1-(3-metilisoquinolin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **31e**



, **31e**

Una mezcla de 1-(3-metilisoquinolin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **31d** (220 mg, 0,630 mmol), hidróxido de litio (45,2 mg, 1,89 mmol), MeOH (1 ml), THF (1 ml) y agua (1 ml) se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. El pH de la mezcla se ajustó hasta un pH de 2 con HCl ac. 6 N. Los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **31e** (140 mg, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{15}H_{10}F_3N_3O_2$ 321,2, m/z encontrada 322,0 $[M+H]^+$.

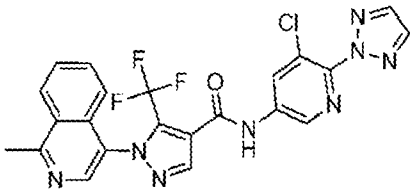
F. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metilisoquinolin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 9**



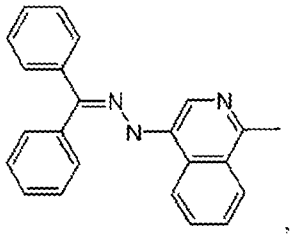
Se añadió gota a gota oxicloruro de fósforo (0,049 ml, 0,52 mmol) a una solución que consistía en ácido 1-(3-metilisoquinolin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **31e** (140 mg, 0,436 mmol), 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (93,8 mg, 0,479 mmol), y piridina (2 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h antes de concentrarla hasta sequedad a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa usando una columna Phenomenex Gemini C18 de 150 × 25 mm × 5 µm (del 50 % al 80 % (v/v) de CH_3CN y agua con NH_3 al 0,05 %) para proporcionar el compuesto puro **9**. El compuesto se suspendió en agua (10 ml), la mezcla se congeló usando hielo seco/acetona y, a continuación, se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto **9** (96,10 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$ 498,8, m/z encontrada 498,9 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,28 (br. s., 1H), 8,89 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,60 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H).

Ejemplo 32

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metilisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 66**



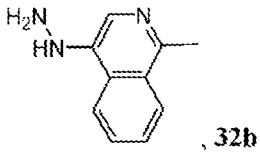
A. 4-(2-(Difenilmetilen)hidrazinil)-1-metilisoquinolina, **32a**



, **32a**

Una mezcla que consistía en 4-bromo-1-metilisoquinolina (800 mg, 3,60 mmol), (difenilmetilen)hidrazina (707 mg, 3,60 mmol), BINAP (224 mg, 0,360 mmol), acetato de paladio (II) (80,9 mg, 0,360 mmol), *t*-BuONa (1,04 g, 10,8 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h antes de enfriarla a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con acetato de etilo (30 ml). El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar un producto bruto, que se añadió en agua (15 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto **32a**, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo 4:1) para proporcionar el compuesto **32a** (500 mg, 41 %) en forma de un aceite de color marrón. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{19}N_3$ 337,16, m/z encontrada 337,9 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,74 (s, 1H), 8,11-8,05 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70-7,64 (m, 4H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,41-7,31 (m, 4H), 2,91 (s, 3H).

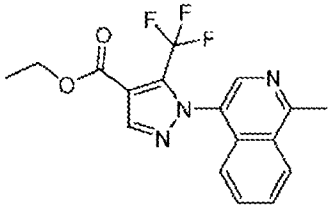
B. 4-Hidrazinil-1-metilisoquinolina, **32b**



, **32b**

Se añadió HCl concentrado (5 ml) a una solución que consistía en 4-(2-(difenilmetileno)hidrazinil)-1-metilisoquinolina, **32a** (500 mg, 1,48 mmol) y EtOH (2 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se añadió a diclorometano (20 ml), se filtró y la almohadilla se lavó con diclorometano (10 ml). La solución orgánica se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto **32b** (940 mg, bruto), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{11}N_3$ 173,10, m/z encontrada 174,1 $[M+H]^+$.

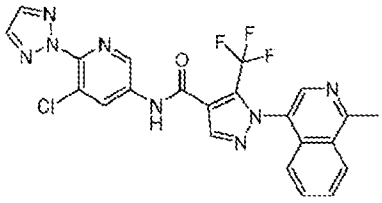
C. 1-(1-metilisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **32c**



, **32c**

Una solución que consistía en 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (984 mg, 4,10 mmol), 4-hidrazinil-1-metilisoquinolina, **32b** (840 mg, 3,41 mmol), trietilamina (0,950 ml, 6,83 mmol), y etanol (20 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h antes de enfriarla a temperatura ambiente.. La solución resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se añadió a agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto **32c**, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo, 4:1) para proporcionar el compuesto **32c** (250 mg, 21 %) en forma de un sólido de color marrón. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2$ 349,10, m/z encontrada 349,9 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,45 (s, 1H), 8,29-8,21 (m, 2H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 4,42 (q, *J*= 7,2 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

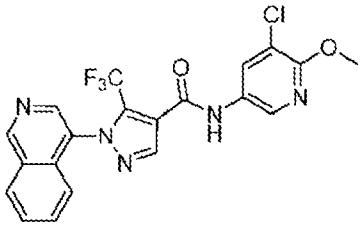
D. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metilisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 66**



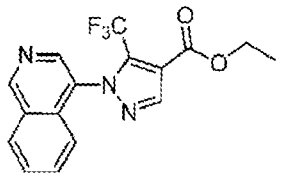
Una solución que consistía en 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (193 mg, 0,988 mmol) y THF (1 ml), y una solución que consistía en 1-(1-metilisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **32c** (230 mg, 0,658 mmol) y THF (1 ml) se añadieron a una solución que consistía en terc-butóxido de potasio (1,98 ml, 1,98 mmol, 1 M en THF) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla resultante, y se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa usando una columna Kromasil de 150 × 25 mm × 10 µm (del 35 % al 65 % (v/v) de CH_3CN y agua con NH_3 al 0,05 %) para proporcionar el compuesto puro **66**. El producto se suspendió en agua (10 ml), la mezcla se congeló usando hielo seco/acetona y, a continuación, se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto **66** (126,40 mg, 38 %). LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{17}ClN_8O$ 444,12, m/z encontrada 449,0 $[M+H]^+$ RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,29 (s, 1H), 8,86 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 8,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,94-7,83 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H).

Ejemplo 33

N-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 23**



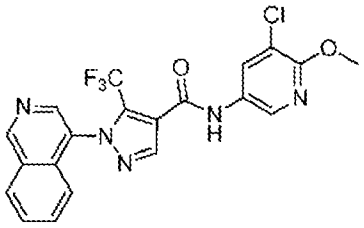
A. 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **33a**



, **33a**

Un vial de 20 ml con una barra agitadora se cargó con 4-cloroisoquinolina (103,6 mg, 0,633 mmol), dímero de cloruro de paladio (II) (pi-cinamilo) (9,1 mg, 0,0176 mmol), n-[2-(di-1-adamantilfosfino)fenil]morfolina (22 mg, 0,0475 mmol), terc-butóxido de sodio (110 mg, 1,145 mmol), hidrato de hidrazina (0,0614 ml, 1,032 g/ml, 1,266 mmol) y tolueno (6,3 ml) bajo aire a temperatura ambiente. En la mezcla de color amarillo oscuro se hizo burbujear rápidamente gas argón durante 1 minuto y, a continuación, el vial se selló y se agitó a 100 °C en una atmósfera de argón durante la noche (14 h). A continuación, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (0,123 ml, 1,235 g/ml, 0,633 mmol) y se agitó a 100 °C bajo aire (sellado). Después de 20 minutos a 100 °C, la reacción se concentró a 46 °C a presión reducida para dar un residuo de color verde claro. Este se disolvió en THF (3 ml) y se agitó a 60 °C durante 5 min para maximizar la disolución del compuesto **33a** de la mezcla de reacción y, a continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución de color ámbar en THF (asumiendo 0,2 M) se dividió en dos viales (4 ml) y se usó en la siguiente etapa inmediatamente sin purificación ni caracterización adicional.

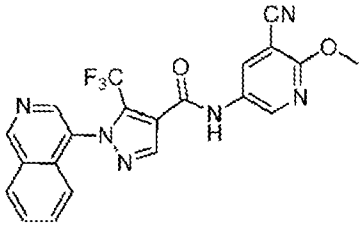
B. N-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 23**



Una solución de 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo bruto, **33a**, en THF (etapa A, asumiendo 106 mg, 0,316 mmol) se trató con 5-cloro-6-metoxipiridin-3-amina (52,7 mg, 0,332 mmol) y la mezcla se agitó hasta que quedó homogénea. A continuación, la mezcla se trató con KOtBu (56 mg, 0,499 mmol) en una porción, y la reacción resultante de color rojizo oscuro se agitó a temperatura ambiente bajo aire (sellada) durante 45 min. A continuación, se añadieron aproximadamente 100 mg de gel de sílice funcionalizado con tiol (1,2 mmol/g, ~3 eq) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 45 minutos. A continuación, la mezcla se filtró y se concentró para proporcionar un residuo oscuro (136 mg), que se disolvió en un codisolvente (0,14 ml de DMSO/0,2 ml de DCM) y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (del 10 al 100 % de EtOAc en heptano sobre 24 volúmenes de columna). La concentración a partir de MeOH proporcionó el compuesto **23** en forma de una espuma de color blanco (11,6 mg, 8 % en total en 3 etapas). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,43 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,08-8,26 (m, 5H), 7,77 (quind, 2H), 7,34 (br d, *J*=7,58 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H); MS m/e 448,0 (M+H).

Ejemplo 34

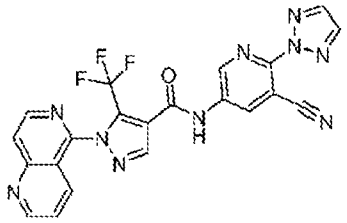
N-(5-ciano-6-metoxipiridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 24**



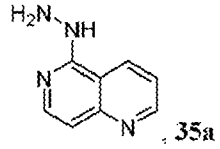
Una solución del 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo bruto, **33a**, en THF (asumiendo 106 mg, 0,316 mmol) se trató como se describe en el ejemplo 33, etapa B, sustituyendo 5-amino-2-metoxinicotinonitrilo (47,4 mg, 0,318 mmol) con 5-cloro-6-metoxipiridin-3-amina, y la reacción se templó con NH_4Cl sólido en lugar de gel de sílice funcionalizado con tiol. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna proporcionó, tras la concentración a partir de MeOH, el compuesto **24** (18 mg, 13 % en total en 3 etapas) RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,45 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (d, *J*=7,58 Hz, 1H), 7,74-7,83 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,28-7,37 (m, 1H), 4,08 (s, 3H). MS m/e 439,2 (M+H).

Ejemplo 35

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1,6-naftiridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 100**

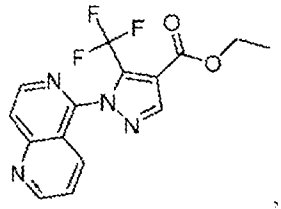


A. 5-Hidrazinil-1,6-naftiridina, **35a**



Una solución de 5-cloro-1,6-naftiridina (150 mg, 0,91 mmol) se añadió a hidrato de hidrazina (3 ml), la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla proporcionó el compuesto **35a** en forma de un sólido, que se recogió mediante filtración. (100 mg, 42 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 161,1.

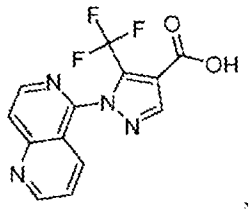
B. 1-(1,6-naftiridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **35b**



35b

Una solución que consistía en 5-hidrazinil-1,6-naftiridina, **35a** (100 mg, 0,38 mmol) y 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (119,5 mg, 0,50 mmol) en etanol (5 ml) se agitó a 80 °C durante 4 h. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto **35b**. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100:0 a 70:30), para proporcionar el compuesto **35b** en forma de un sólido de color amarillo (100 mg, 85,5 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 337,1.

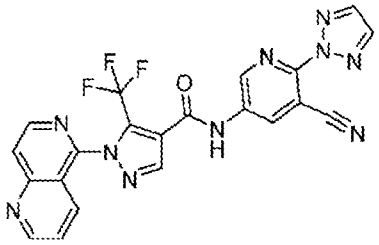
C. Ácido 1-(1,6-naftiridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **35c**



35c

A una solución de 1-(1,6-naftiridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **35b** (90 mg, 0,27 mmol) en agua (1 ml) y etanol (1 ml) se le añadió NaOH (12,85 mg, 0,32 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h. Se añadió HCl 2 N (ac.) a la mezcla hasta que la solución se ajustó hasta un pH de 2. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto **35c** en forma de un sólido de color blanco (82,5 mg, 100 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 308,8.

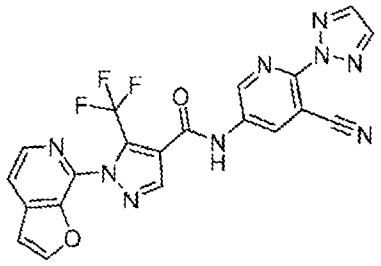
D. N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1,6-naftiridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 100**



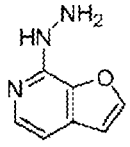
Se añadió tricloruro de fosforilo (49,4 mg, 0,32 mmol) a una mezcla de ácido 1-(1,6-naftiridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **35c** (82 mg, 0,27 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo, **7b** (59,4 mg, 0,32 mmol), y piridina (107 µl, 1,33 mmol) en diclorometano a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió a la mezcla una solución acuosa saturada de NH_4Cl (ac.) (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (30 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (5 ml) y salmuera (10 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 100:0 a acetato de etilo/metanol 90:10). El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto **100** en forma de un sólido de color blanco (56,4 mg, 43 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 447,0. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,63 (dd, J=8,60, 4,19 Hz, 1 H), 8,03 (s, 2 H), 8,15 (s, 1 H), 8,16-8,22 (m, 2 H), 8,27 (s, 1 H), 8,73 (d, J=5,73 Hz, 1 H), 8,83 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 8,96 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 9,21 (dd, J=4,30, 1,65 Hz, 1 H).

Ejemplo 36

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(furo[2,3-c]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 99**



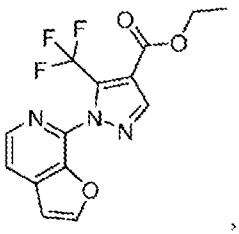
A. 7-hidrazinilfuro[2,3-c]piridina, **36a**



, **36a**

Se disolvió 7-clorofuro[2,3-c]piridina (300 mg, 1,95 mmol) en etanol (5 ml), se añadió hidrato de hidrazina (345 mg, 5,86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto **36a** en forma de un sólido de color amarillo. El compuesto **36a** se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (diclorometano/MeOH de 100/0 a 80/20) para proporcionar el compuesto **36a** en forma de un sólido de color amarillo (250 mg, 83,9 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 150,1.

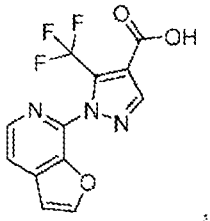
B. 1-(Furo[2,3-c]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **36b**



, **36b**

La 7-hidrazinilfuro[*2,3-c*] piridina, **36a** (250 mg, 1,64 mmol) se disolvió en etanol (10 ml), se añadió el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (788 mg, 3,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite bruto de color amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 80/20) para proporcionar el compuesto **36b** en forma de un aceite de color amarillo (360 mg, 68 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 325,9.

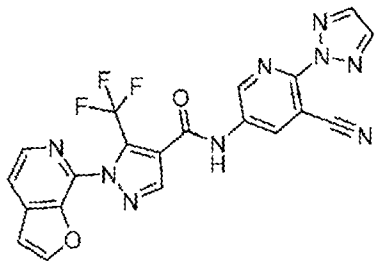
C. Ácido 1-(furo[2,3-c]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **36c**



, **36c**

Se añadió HCl concentrado (4,7 ml) al 1-(furo[2,3-c]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **36b** (170 mg, 0,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **36c** en forma de un sólido de color amarillo (160 mg, 98 %), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z M+1: 297,9.

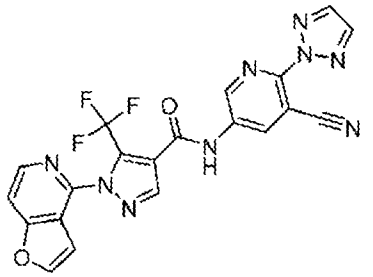
D. N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(furo[2,3-c]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 99**



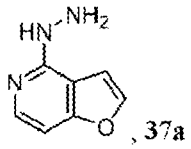
El ácido 1-(furo[2,3-c]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **36c** (160 mg, 0,51 mmol), el 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo, **7b** (63,8 mg, 0,34 mmol) y piridina (122 mg, 1,54 mmol) se disolvieron en diclorometano (3 ml), y se añadió tricloruro de fosforilo (78,8 mg, 0,51 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Se añadió NaHCOs acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (30 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto **99** en forma de un aceite de color amarillo. El aceite se purificó mediante HPLC de fase inversa (A: agua [HCl al 0,05 %], B: MeCN; a continuación: A/B 65 %/35 % a 40 % /60 %). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto **99** en forma de un sólido de color amarillo (65 mg, 41 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 465,9; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,41 (s, 1H), 9,06 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,83 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,48 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,32 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,95 (dd, J=0,9, 5,7 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=0,9, 2,2 Hz, 1H).

Ejemplo 37

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(furo[3,2-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 94**



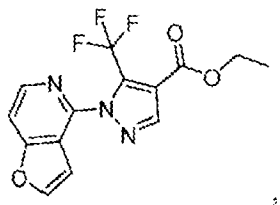
A. 4-hidrazinilfuro[3,2-c]piridina, **37a**



, **37a**

Una mezcla de 4-clorofuro[3,2-c]piridina (200 mg, 1,30 mmol) en hidrazina (6,52 g, 130 mmol) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (30 ml x 2). La capa orgánica se repartió y se concentró para proporcionar el compuesto **37a** en forma de un sólido de color amarillo (0,15 g, 77 %).

B. 1-(Furo[3,2-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **37b**

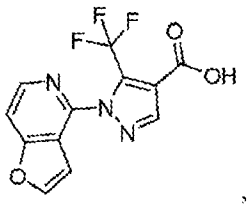


, **37b**

Una solución que consistía en 4-hidrazinilfuro[3,2-c]piridina, **37a** (150 mg, 1,01 mmol) y 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (314 mg, 1,31 mmol) en etanol (5 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de

petróleo/acetato de etilo de 100:0 a 70:30) para proporcionar el compuesto bruto **37b** en forma de un sólido de color amarillo (170 mg, 51 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 325,9.

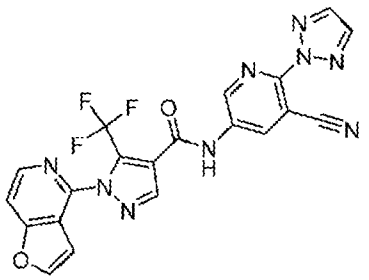
C. Ácido 1-(furo[3,2-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **37c**



, 37c

Una mezcla de 1-(furo[3,2-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **37b** (170 mg, 0,52 mmol) en HCl concentrado (4,4 ml) se agitó a 110 °C durante 5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto **37c** en forma de un sólido de color amarillo (155 mg, 100 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 297,9.

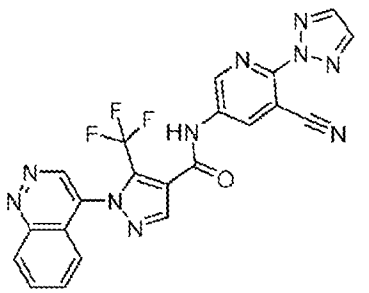
D. N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(furo[3,2-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 94**



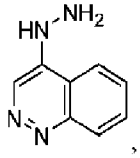
Se añadió tricloruro de fosforilo (61,6 µl, 0,67 mmol) a la mezcla de ácido 1-(furo[3,2-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **37c** (100 mg, 0,34 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo, **7b** (75,2 mg, 0,40 mmol), y piridina (135 µl, 1,68 mmol) en diclorometano a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió a la mezcla una solución acuosa saturada de NH_4Cl (ac.) (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (30 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (5 ml) y salmuera (10 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (A: agua [HCl al 0,05 %], B: MeCN; a continuación: A/B 65 %/35 % a 35 %/ 65 %). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto **94** en forma de un sólido de color blanco (73,6 mg, 46 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 447,0; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,13 (d, J=1,32 Hz, 1 H), 7,94-7,99 (m, 1 H), 8,30 (s, 2 H), 8,33 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,49 (d, J=5,73 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,85 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,07 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,45 (s, 1 H).

Ejemplo 38

1-(Cinnolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 93**



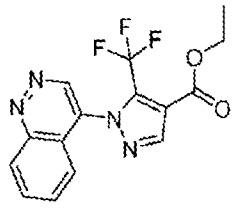
A. 4-Hidrazinilcinnolina, **38a**



, **38a**

Un vial con una barra agitadora se cargó con 4-clorocinnolina (212 mg, 1,288 mmol) e hidrazina (0,4 ml, 1,021 g/ml, 12,745 mmol), y la mezcla se evacuó y se lavó con argón (4 veces). En 1-2 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se convirtió en una solución de color ámbar homogénea y se calentó espontáneamente, convirtiéndose en una pasta de color naranja. A continuación, la reacción se calentó a 110 °C durante 5 min. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (8 ml) a la pasta resultante y la mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con agua (4 ml x 2) y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto **38a** en forma de un polvo de color amarillo (142,1 mg, 69 %).

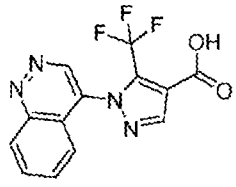
B. 1-(Cinnolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **38b**



, **38b**

Una solución que consistía en 4-hidrazinilcinnolina, **38a** (100 mg, 0,51 mmol) y 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (244 mg, 1,02 mmol) en etanol (5 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto **38b**. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100:0 a 70:30), para proporcionar el compuesto bruto **38b** en forma de un sólido de color amarillo (90 mg, 53 %). LCMS (ESI) m/z M+1:336.9. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,42 (t, J=7,17 Hz, 3 H), 4,43 (q, J=7,28 Hz, 2 H), 7,54 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,87 (t, J=7,61 Hz, 1 H), 7,99 (td, J=7,72, 1,10 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,74 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 9,33 (s, 1 H).

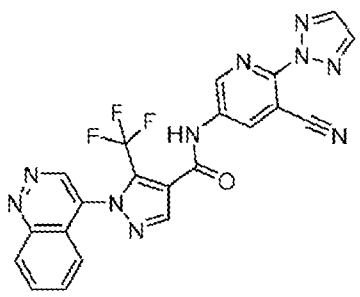
C. Ácido 1-(cinnolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **38c**



, **38c**

Una mezcla de 1-(cinnolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **38b** (90 mg, 0,27 mmol) en HCl concentrado (2,23 ml) se agitó a 110 °C durante 5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto **38c** en forma de un sólido de color amarillo (82 mg, 100 %). LCMS (ESI) m/z M+1:308.9.

D. 1-(Cinnolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 93**

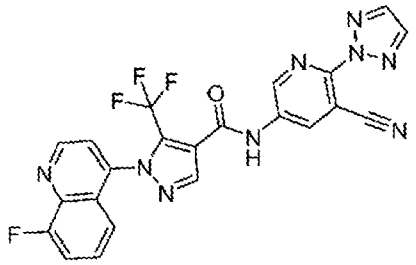


Se añadió tricloruro de fosforilo (163,2 mg, 1,01 mmol) a una mezcla de ácido 1-(cinnolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **38c** (82 mg, 0,27 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo, **7b** (59,4 mg, 0,32 mmol) y piridina (126 mg, 1,60 mmol) en diclorometano a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se

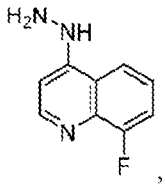
añadió una solución saturada de NH_4Cl (ac.) (10 ml) a la mezcla. La mezcla se extrajo con diclorometano (30 ml x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (5 ml) y salmuera (10 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (A: agua [HCl al 0,05 %], B: MeCN; a continuación: A/B 62 %/38 % a 32 % /68 %). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto **93** en forma de un sólido de color amarillo pálido (20 mg, 16 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 477,0; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,58 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,01-8,10 (m, 1 H), 8,15 (t, J=7,50 Hz, 1 H), 8,29 (s, 2 H), 8,71 (s, 1 H), 8,74 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,87 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 9,09 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 9,77 (s, 1 H), 11,37 (s, 1 H).

Ejemplo 39

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 92**



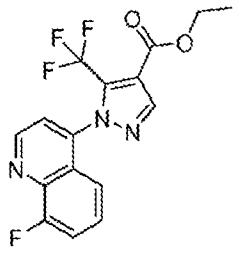
A. 8-Fluoro-4-hidrazinilquinolina, **39a**



39a

Se disolvió 4-cloro-8-fluoroquinolina (300 mg, 1,65 mmol) en etanol (5 ml), se añadió hidrato de hidrazina (292 mg, 5,0 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto **39a** en forma de un sólido de color amarillo. El sólido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (diclorometano/MeOH de 100/0 a 80/20) para proporcionar el compuesto **39a** en forma de un sólido de color amarillo (350 mg, 82 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 178,1.

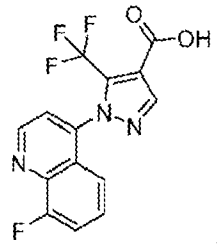
B. 1-(8-Fluoroquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **39b**



39b

Una solución que consistía en 8-fluoro-4-hidrazinilquinolina, **39a** (350 mg, 1,35 mmol) y 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (648 mg, 2,70 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo de 100:0 a 80:20). El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto **39b** en forma de un sólido de color amarillo (780 mg, 61 %).

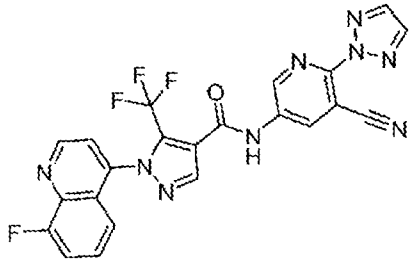
C. Ácido 1-(8-fluoroquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **39c**



, **39c**

Una mezcla de 1-(8-fluoroquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **39b** (150 mg, 0,43 mmol) en HCl concentrado (10 ml) se agitó a 130 °C durante 4 h. El disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **39c**en forma de un sólido de color amarillo (140 mg, 100 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 325,9.

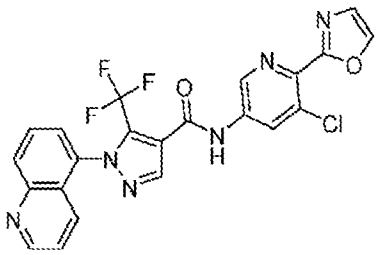
D. N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 92**



Se añadió tricloruro de fosforilo (81,2 mg, 0,53 mmol) a una mezcla de ácido 1-(8-fluoroquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **39c** (150 mg, 0,46 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo, **7b** (65,7 mg, 0,35 mmol) y piridina (126 mg, 1,60 mmol) en diclorometano (3 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió una solución saturada de NH_4Cl (ac.) (10 ml) a la mezcla. La mezcla se extrajo con diclorometano (30 ml x 2). La capa orgánica se lavó con agua (5 ml) y salmuera (10 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (A: agua [HCl al 0,05 %], B: MeCN; a continuación: A/B 57 %/43 % a 27 % /73 %). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto **92** en forma de un sólido de color amarillo (54 mg, 31 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 493,9; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,41 (s, 1H), 9,21 (d, J=4,4 Hz, 1H), 9,10 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,87 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,01 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,82-7,67 (m, 2H), 7,14 (d, J=8,4 Hz, 1H).

Ejemplo 40

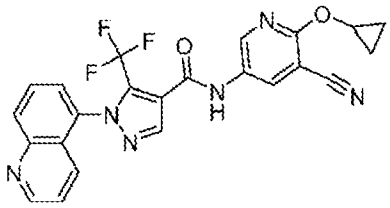
N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 91**



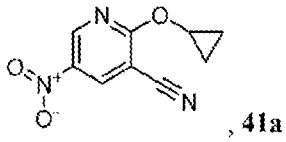
Se añadió tricloruro de fosforilo (38,5 mg, 0,25 mmol) a una mezcla de ácido 1- (quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **3b** (51,4 mg, 0,17 mmol), 5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-amina, **6b** (60 mg, 0,25 mmol), y piridina (60 mg, 0,75 mmol) en diclorometano (3 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió una solución saturada de $NaHCO_3$ (ac.) (20 ml) a la mezcla. La mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con agua (5 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (A: agua [HCl al 0,05 %], B: MeCN; a continuación: A/B 64 %/36 % a 34 %/66 %). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto **91** en forma de un sólido de color amarillo (40 mg, 49 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 484,9; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,40 (s, 1H), 9,11 (dd, J=2,1, 3,6 Hz, 1H), 9,01 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,59 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,37 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,05-7,94 (m, 2H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,49 (s, 1H).

Ejemplo 41

N-(5-ciano-6-ciclopropoxipiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 88**



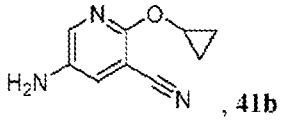
A. 2-Ciclopropoxi-5-nitronicotinonitrilo, **41a**



, **41a**

Se añadieron 2-cloro-5-nitronicotinonitrilo (300 mg, 1,64 mmol) y ciclopropanol (380 mg, 6,54 mmol) al carbonato de potasio (339 mg, 2,45 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró hasta sequedad y se disolvió en acetato de etilo (5 ml). Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad para dar el compuesto bruto **41a**. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 60/40), para proporcionar el compuesto **41a** en forma de un sólido de color amarillo (310 mg, 92 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO- *d6*) δ ppm 0,85-0,90 (m, 4 H), 4,52-4,58 (m, 1 H), 9,18 (d, J=2,76 Hz, 1 H) ,9,35 (d, J=2,76 Hz, 1 H).

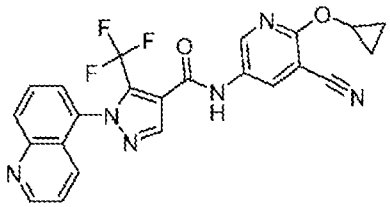
B. 5-amino-2-ciclopropoxinicotinonitrilo, **41b**



, **41b**

Se añadieron Fe (0) (422 mg, 7,56 mmol) y NH_4Cl (404 mg, 7,56 mmol) a una solución de 2-ciclopropoxi-5-nitronicotinonitrilo, **41a** (310 mg, 1,51 mmol) en THF (10 ml), metanol (10 ml) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 h. La mezcla se filtró. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado para ajustar el pH de la mezcla de reacción hasta 7-8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Los extractos orgánicos se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **41b** en forma de un sólido de color amarillo (280 mg, 87 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 175,8.

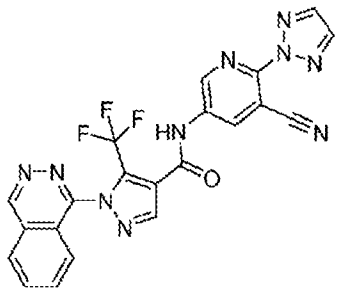
C. N-(5-ciano-6-ciclopropoxipiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 88**



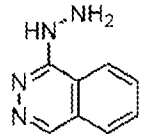
Se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (186 mg, 0,49 mmol) a una solución del ácido 1-(quinolin-5-il)-5-(tritioriometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **3b** (100 mg, 0,325 mmol), el 5-amino-2-ciclopropoxinicotinonitrilo, **41b** (97,1 mg, 0,46 mmol) y trietilamina (142 µl, 0,81 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla. La porción acuosa se extrajo con diclorometano (5 ml × 3). La capa orgánica separada se secó con $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (A: agua [HCl al 0,05 %], B: MeCN; a continuación: A/B del 74 %/26 % al 44 %/56 %). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto **88** en forma de un sólido de color blanco (90 mg, 43 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 465,0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,75-0,80 (m, 2 H), 0,81-0,87 (m, 2 H), 4,39 (tt, J=6,12, 3,14 Hz, 1 H), 7,63-7,73 (m, 2 H), 7,91-7,95 (m, 1 H), 7,96-8,02 (m, 1 H), 8,34 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,52-8,58 (m, 2 H), 8,75 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,08 (dd, J=4,08, 1,65 Hz, 1 H), 11,01 (br s, 1 H).

Ejemplo 42

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(ftalazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 102**



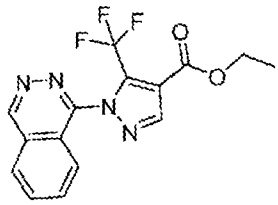
A. 1-Hidrazinilftalazina, **42a**



, **42a**

Una mezcla de 1-cloroftalazina (350 mg, 2,13 mmol) en hidrazina (5,32 g, 106,3 mmol) se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se extrajo con diclorometano (50 ml × 2). La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100:0 a 0:100), para proporcionar el compuesto bruto **42a** en forma de un sólido de color amarillo (0,25 g, 73,3 %).

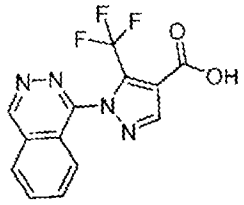
B. 1-(Ftalazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **42b**



, **42b**

Una solución que consistía en 1-hidrazinilftalazina, **42a** (250 mg, 1,56 mmol) y 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (750 mg, 3,12 mmol) en etanol (5 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100:0 a 70:30) para proporcionar el compuesto bruto **42b** en forma de un sólido de color amarillo (160 mg, 27,4 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 336,9.

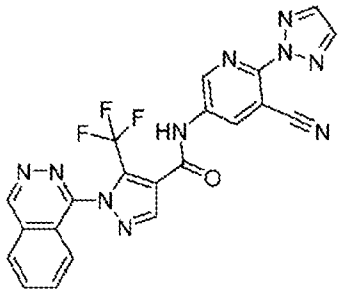
C. Ácido 1-(ftalazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **42c**



, **42c**

Una mezcla de 1-(ftalazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **42b** (160 mg, 0,43 mmol) en HCl concentrado (3,5 ml) se agitó a 110 °C durante 5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto **42c** en forma de un sólido de color amarillo (140 mg, 100 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 308,9.

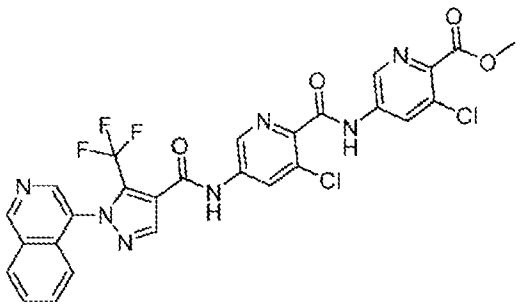
D. N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(ftalazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 102**



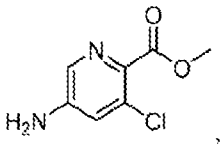
Se añadió tricloruro de fosforilo (218,2 mg, 1,42 mmol) a la mezcla de ácido 1-(ftalazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **42c** (130 mg, 0,36 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo, **7b** (79,5 mg, 0,43 mmol), piridina (170 mg, 2,14 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla. La mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). La porción orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (A: agua [HCl al 0,05 %], B: MeCN; a continuación: A/B 65 %/35 % a 35 %/ 65 %). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto **102** en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 9 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 477,0; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,81 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,14-8,25 (m, 2 H), 8,44 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,89 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,12 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,98 (s, 1 H), 11,45 (s, 1 H).

Ejemplo 43

3-cloro-5-(3-cloro-5-(1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinamido)picolinato de metilo, **compuesto 44**



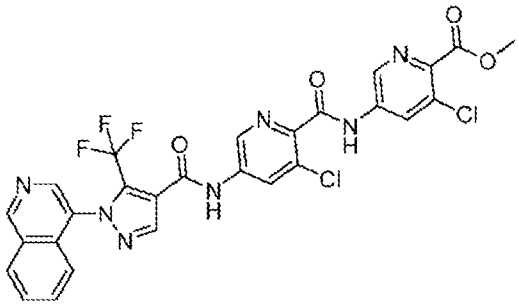
A. 5-amino-3-cloropicolinato de metilo, **43a**



43a

Una mezcla de 6-bromo-5-cloropiridin-3-amina (500 mg, 2,41 mmol), 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno (134 mg, 0,24 mmol) y trietilamina (732 mg, 7,23 mmol) en MeOH (3 ml) y tolueno (15 ml) se calentó a 70 °C en una atmósfera de CO (35 psi) con aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (catalizador, 197 mg, 0,24 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche. Después de la captación de CO (1 equivalente), el catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 50/50), para proporcionar el compuesto **43a** en forma de un sólido de color rojo (300 mg, 67 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,96 (s, 3 H), 4,14-4,24 (m, 2 H), 7,03 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,03 (d, J=2,51 Hz, 1 H).

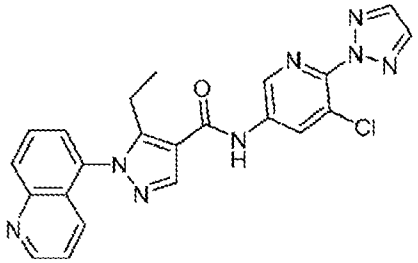
B. 3-cloro-5-(3-cloro-5-(1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinamido)picolinato de metilo, **compuesto 44**



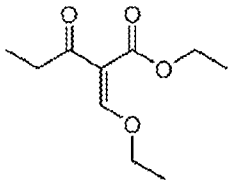
Se añadió gota a gota tricloruro de fosforilo (29,8 mg, 0,32 mmol) a una solución del ácido 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **4c** (50 mg, 0,16 mmol), el 5-amino-3-cloropicolinato de metilo, **43a** (38,8 mg, 0,21 mmol) y piridina (64,7 mg, 0,80 mmol) en diclorometano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla. La porción acuosa se extrajo con diclorometano (5 ml × 3). Los extractos orgánicos separados se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (A: agua [HCl al 0,05 %], B: MeCN; a continuación: A/B 55 %/45 % a 25 %/75 %). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto **44** en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 21 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 629,8; RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,90 (s, 3 H), 7,30 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,84-8,00 (m, 2 H), 8,39 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,58 (dd, J=10,69, 1,87 Hz, 2 H), 8,68 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 9,01 (dd, J=10,03, 1,87 Hz, 2 H), 9,64 (s, 1 H), 11,36 (d, J=19,40 Hz, 2 H).

Ejemplo 44

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-etil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 17**



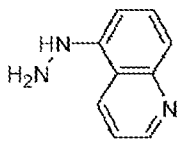
A. 3-(Etoximetilen)-1-metoxihexano-2,4-diona, **44a**



, **44a**

Una solución que consistía en 3-oxopentanoato de etilo (1,0 g, 6,9 mmol), trietoximetano (3,1 g, 21 mmol) y anhídrido acético (20 ml) se agitó a 135 °C durante 16 h antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto **44a** (1,8 g,bruto), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,69-7,54 (m, 1H), 4,33-4,15 (m, 4H), 2,70 (dd, *J* = 7,6, 13,2 Hz, 2H), 1,41-1,26 (m, 6H), 1,13-1,05 (m, 3H).

B. 5-Hidrazinilquinolina, **44b**

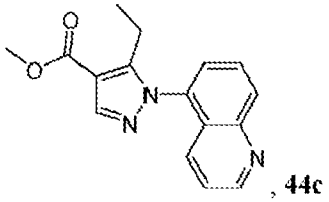


, **44b**

Una solución que consistía en 5-aminoquinolina (1,0 g, 6,9 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (5 ml) se agitó a 0 °C (hielo/agua) durante 10 min. Se añadió una solución que consistía en nitrito de sodio (0,57 g, 8,3 mmol) y agua (0,5 ml) a la mezcla de reacción fría durante 10 min y se agitó a 0 °C (hielo/agua) durante 1 h. Se añadió ácido L-

ascórbico (1,3 g, 7,3 mmol) a la mezcla de reacción durante 10 min. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 50 min. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 20 min y se añadió agua (4 ml). La suspensión se enfrió de nuevo a 0 °C (hielo/agua) y se agitó durante 2 h. Se recogió un sólido mediante filtración y se lavó con metanol para proporcionar el compuesto **44b** (870 mg, 79 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,01 (br. s., 1H), 9,28-9,13 (m, 2H), 8,06-7,86 (m, 3H), 7,33-7,20 (m, 1H).

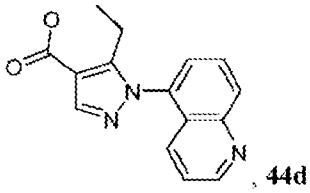
C. 5-Etil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **44c**



44c

Una solución que consistía en 3-(etoximetilen)-1-metoxihexano-2,4-diona, **44a** (755 mg, 3,77 mmol), 5-hidrazinilquinolina, **44b** (500 mg, 3,14 mmol) y etanol (15 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. La solución resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante FCC (diclorometano: metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto **44c** (700 mg, 75 %) en forma de un sólido de color marrón. El sólido se purificó mediante HPLC de fase inversa (95 % de agua que contenía TFA al 0,038 % [disolvente A] y 5 % de acetonitrilo que contenía TFA al 0,02 % [disolvente B], seguido de un gradiente de hasta el 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,17-9,11 (m, 1H), 8,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 4,30 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,78-2,68 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

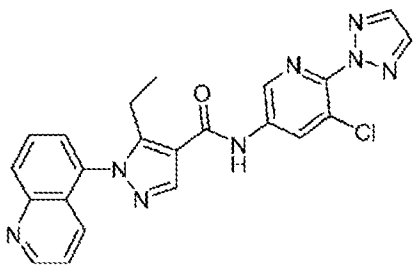
D. Ácido 5-etil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, **44d**



44d

Se añadió una solución que consistía en hidrato de hidróxido de litio (298 mg, 7,11 mmol) y agua (5 ml) a una solución que consistía en 5-etil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **44c** (700 mg, 2,37 mmol) y etanol (10 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se vertió en agua (3 ml) y se acidificó con HCl 3 N hasta un pH de 5. Se retiró un precipitado mediante filtración, la torta de filtración se lavó con agua (3 ml) y, a continuación, se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto **44d** (400 mg, 63 %) en forma de un sólido de color marrón. LCMS (ESI): R_T = 0,54 min, masa calculada para $C_{15}H_{13}N_3O_2$ 267,10, m/z encontrada 268,0 $[M+H]^+$. La purificación mediante HPLC de fase inversa (95 % de agua que contenía TFA al 0,038 % [disolvente A] y 5 % de acetonitrilo que contenía TFA al 0,02 % [disolvente B], seguido de un gradiente de hasta el 5 % de disolvente A y el 95 % de disolvente B) proporcionó el compuesto **44d.** RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,55 (br. s., 1H), 9,02 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,82 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 2,77-2,65 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

E. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-etil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 17**

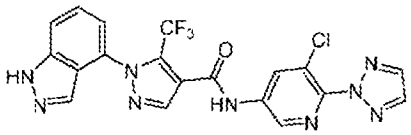


Se añadió gota a gota $POCl_3$ (172 mg, 1,12 mmol) a una solución que consistía en ácido 5-etil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, **44d** (250 mg, 0,935 mmol), 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (201 mg,

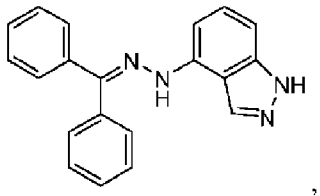
1,03 mmol) y piridina (5 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. A la mezcla resultante se le añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml × 3). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar un producto bruto. El material bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (del 40 % al 50 % (v/v) de CH_3CN y agua con NH_3 al 0,05 %) para proporcionar el compuesto **17** (100 mg). El compuesto **17** se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (del 30 % al 60 % (v/v) de CH_3CN y agua con NH_4HCO_3 10 mM) para proporcionar el compuesto puro **17**, que se suspendió en agua (10 ml), se congeló usando hielo seco/acetona y, a continuación, se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto **17** (56,50 mg, 13 %). LCMS (ESI): R_T = 4,51 min, masa calculada para $C_{22}H_{17}ClN_8O$ 444,12, m/z encontrada 445,0 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,02 (dd, *J* = 1,6, 4.4 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,89-7,83 (m, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,46 (dd, *J* = 4,4, 8,4 Hz, 1H), 2,88 (br.s., 2H), 1,07 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 45

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1H-indazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 68**



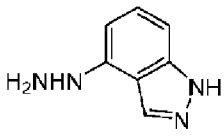
A. 4-(2-(Difenilmetilen)hidrazinil)-1H-indazol, **45a**



, **45a**

Una mezcla que consistía en 4-bromo-1H-indazol (1,50 g, 0,760 mmol), (difenilmetilen)hidrazina (1,49 g, 7,61 mmol), t-BuONa (2,19 g, 22,8 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (697 mg, 0,760 mmol), Xantphos (440 mg, 0,760 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a 110 °C durante 24 h en una atmósfera de N_2. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo 1:2) para proporcionar el compuesto **45a** (1 g, 42 %). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,37 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67-7,56 (m, 5H), 7,42-7,33 (m, 5H), 7,25-7,21 (m, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H).

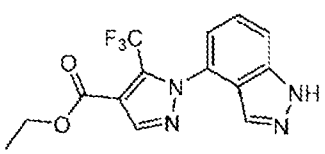
B. 4-Hidrazinil-1H-indazol, **45b**



, **45b**

Una mezcla que consistía en 4-(2-(difenilmetilen)hidrazinil)-1H-indazol, **45a** (800 mg, 2,56 mmol), HCl concentrado (10 ml) y etanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El etanol se eliminó a presión reducida y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 2). Los extractos se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto **45b** (450 mg, 95 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,50 (br s, 3H), 8,17 (s, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,09 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H).

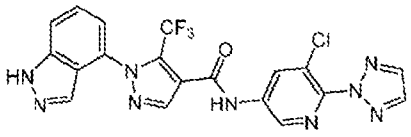
C. 1-(1H-Indazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **45c**



, **45c**

Una mezcla que consistía en 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, compuesto **1f** (39,0 mg, 0,160 mmol), 4-hidrazinil-1H-indazol, **45b** (30,0 mg, 0,160 mmol), trietilamina (18,0 mg, 0,180 mmol) y etanol (3 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo 2:1) para proporcionar el compuesto impuro **45c** (550 mg). El producto después de la cromatografía (550 mg) se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (del 32 % al 62 % (v/v) de CH_3CN y agua con NH_3 al 0,05 %) para proporcionar el compuesto **45c**, que se suspendió en agua (10 ml), la mezcla se congeló usando hielo seco/acetona y, a continuación, se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto **45c** (260 mg, 33 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11,01 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,42 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

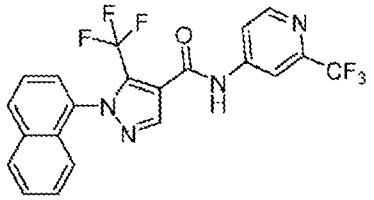
D. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1H-indazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 68**



Se añadió gota a gota una solución que consistía en 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (79,6 mg, 0,410 mmol) y THF (1 ml) a una solución de t-BuOK (1,02 ml, 1,02 mmol, 1 M en THF) a 0 °C. A continuación, se añadió gota a gota una solución que consistía en 1-(1H-indazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **45c** (20,0 mg, 0,0600 mmol) y THF (1 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h antes de templarla con agua y extraerla con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC de fase inversa (del 26 % al 56 % (v/v) de CH_3CN y agua con NH_3 al 0,05 %) para proporcionar el compuesto puro **68**. El producto se suspendió en agua (10 ml), la mezcla se congeló usando hielo seco/acetona y, a continuación, se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto **68** (70 mg, 44 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,63 (br s, 1H), 11,29 (br s, 1H), 8,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H).

Ejemplo 46

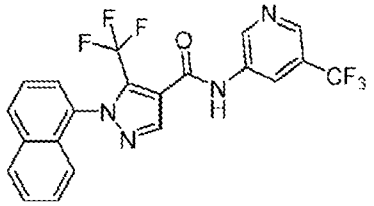
1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 3**



Se añadió gota a gota $POCl_3$ (90,1 mg, 0,588 mmol) a una solución que consistía en ácido 1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **2b** (150 mg, 0,490 mmol), 2-(trifluorometil)piridin-4-amina (87,3 mg, 0,539 mmol) y piridina (3 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa usando una columna Kromasil de 150 × 25 mm × 10 µm (del 55 % al 55 % (v/v) de ACN y agua con NH_3 al 0,05 %) para proporcionar el compuesto puro **3**. El producto se suspendió en agua (10 ml), la mezcla se congeló usando hielo seco/acetona y, a continuación, se liofilizó para proporcionar el compuesto **3** (76,90 mg, 35 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,28 (br.s., 1H), 8,72 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 8,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,75-7,60 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

Ejemplo 47

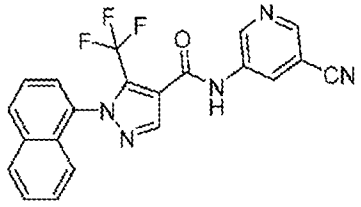
1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 4**



Se añadió gota a gota $POCl_3$ (120 mg, 0,784 mmol) a una solución que consistía en ácido 1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **2b** (200 mg, 0,653 mmol), 5-(trifluorometil)piridin-3-amina (116 mg, 0,718 mmol) y piridina (3 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa (del 54 % al 84 % (v/v) de ACN y agua con NH_3 al 0,05 %) para proporcionar el compuesto puro **4**. El producto se suspendió en agua (10 ml), la mezcla se congeló usando hielo seco/acetona y, a continuación, se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto **4** (81,70 mg, 28 %). LCMS (ESI): R_T = 4,32 min, masa calculada para $C_{21}H_{12}F_6N_4O$ 450,337, m/z encontrada 451,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,15 (br.s., 1H), 9,14 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,75-7,61 (m, 3H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Ejemplo 48

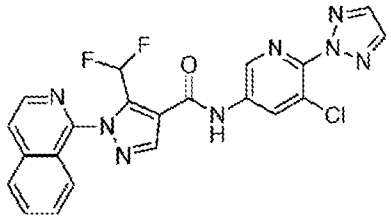
N-(5-Cianopiridin-3-il)-1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 5**



Se añadió gota a gota $POCl_3$ (22,9 mg, 0,149 mmol) a una solución que consistía en ácido 1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **48b** (200 mg, 0,653 mmol), 5-aminonicotinonitrilo (85,6 mg, 0,718 mmol) y piridina (5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla resultante se lavó con agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (del 46 % al 76 % de ACN (v/v) y agua con NH_3 al 0,05 %) para proporcionar el compuesto puro 5 (74,90 mg, 28 %). LCMS (ESI): R_T = 5,12 min, masa calculada para $C_{21}H_{12}F_3N_5O$ 407,348, m/z encontrada 408,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,15 (s, 1H), 9,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,65 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,17-8,12 (m, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,75-7,61 (m, 3H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Ejemplo 49

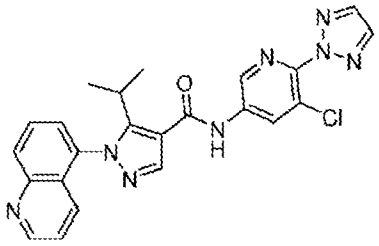
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1-(isoquinolin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 56**



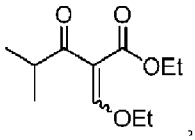
Un vial de 4 ml con una barra agitadora se cargó con 1-hidrazinilisoquinolina, **10a** (44,9 mg, 0,282 mmol), THF (0,56 ml, 0,5 M, 0,28 mmol), 2-(etoximetileno)-4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo/THF (0,56 ml, 0,5 M, 0,28 mmol) y la solución homogénea de color ámbar resultante se agitó a temperatura ambiente (tapada) durante 10 min, después se agitó a 70 °C durante 1 h. A continuación, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con sulfato de calcio (184 mg, 1,352 mmol) y se agitó (tapada) durante 10 min. A continuación, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (55,7 mg, 0,284 mmol) y KOtBu 1,01 M/THF (0,42 ml, 0,424 mmol), y la reacción oscura resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se repartió entre NH_4Cl 5 M (1 ml) y acetato de etilo (1 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite de color rojo/ámbar claro (119 mg). Este aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en una columna Silicycle HP de 12 g (50-100 % de EtOAc en heptano sobre 10 volúmenes de columna, a continuación isocrática) para proporcionar el compuesto impuro **56** (43 mg) en forma de un sólido de color beige. Este se cristalizó en MeOH (1 ml) para proporcionar, después de lavar los cristales con MeOH (2 x 0,5 ml), el compuesto en forma de un polvo de color blanquecino (31,3 mg, 24 %). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,72-8,75 (m, 1H), 8,55-8,57 (m, 1H), 8,51 (d, J=5,56 Hz, 1H), 8,39-8,44 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,97-8,02 (m, 2H), 7,96 (s, 2H), 7,88-7,91 (m, 1H), 7,80-7,87 (m, 1H), 7,67-7,73 (m, 1H), 7,40 (t, J=53.1 Hz, 1H); MS m/e 467,1 (M+H).

Ejemplo 50

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-isopropil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 26**



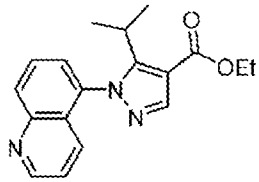
A. 2-(Etoximetilen)-4-metil-3-oxopentanoato de etilo, **50a**



, **50a**

Una solución que consistía en 4-metil-3-oxopentanoato de etilo (500 mg, 3,16 mmol), trietoximetano (1,41 mg, 9,48 mmol) y Ac_2O (5 ml) se agitó a 130 °C durante 16 h, antes de enfriarla a temperatura ambiente y concentrarla hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto **50a** (550 mg, bruto), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

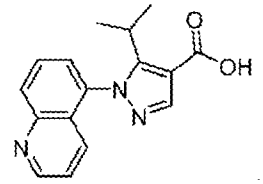
B. 5-Isopropil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **50b**



, **50b**

Una solución que consistía en 2-(etoximetilen)-4-metil-3-oxopentanoato de etilo, **50a** (550 mg, 2,57 mmol), 5-hidrazinilquinolina, **13a** (408 mg, 2,57 mmol) y etanol (5 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h antes de enfriarla hasta temperatura ambiente y concentrarla hasta sequedad a presión reducida para dar un producto bruto, que se purificó mediante FCC (diclorometano: metanol de 100:0 a 90:10) para proporcionar el compuesto **50b** (450 mg, 57 %). LCMS (ESI): R_T = 0,75 min, masa calculada para $C_{18}H_{19}N_3O_2$ 309,362, m/z encontrada 310,0 $[M+H]^+$. El compuesto se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (95 % de agua que contenía TFA al 0,038 % [disolvente A] y 5 % de acetonitrilo que contenía TFA al 0,02 % [disolvente B] y, después, un gradiente de hasta el 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B).

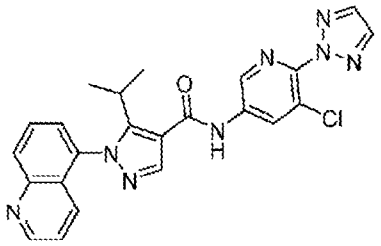
C. Ácido 5-isopropil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, **50c**



50c

Una solución que consistía en 5-isopropil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **50b** (450 mg, 1,46 mmol), LiOH (183 mg, 4,36 mmol) y agua: EtOH (6 ml, 1:2) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se neutralizó hasta un pH de 7 con HCl ac. 4 M, y se recogió un sólido mediante filtración para proporcionar el compuesto **50c** (280 mg, bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI): R_T = 0,62 min, masa calculada para $C_{16}H_{15}N_3O_2$ 281,309, m/z encontrada 282,0 $[M+H]^+$.

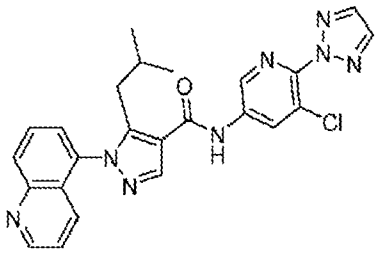
D. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-isopropil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 26**



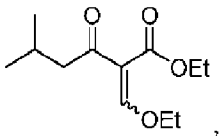
Se añadió gota a gota $POCl_3$ (183 mg, 1,19 mmol) a una solución que consistía en ácido 5-isopropil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, **50c** (280 mg, 0,995 mmol), 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (389 mg, 1,99 mmol) y piridina (5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla resultante se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa (del 40 % al 70 % (v/v) de ACN y H_2O con NH_3 al 0,05 %) para proporcionan el compuesto puro **26.** El compuesto **26** se suspendió en agua (10 ml), la mezcla se congeló usando hielo seco/acetona y, a continuación, se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto **26** (48,60 mg, 10 %). LCMS (ESI): R_T= 4,79 min, masa calculada para $C_{23}H_{19}ClN_8O$ 458,903, m/z encontrada 459,0 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,70 (s, 1H), 9,04 (dd, *J* = 1,6, 4,4 Hz, 1H), 8,91 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,83-7,82 (m, 1H), 7,64 (dd, *J* = 4,4, 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 1,28-1,13 (m, 6H).

Ejemplo 51

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-isobutil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 16**



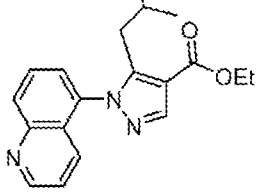
A. 2-(Etoximetilen)-5-metil-3-oxohexanoato de etilo, **51a**



, **51a**

Una solución que consistía en 5-metil-3-oxohexanoato de etilo (500 mg, 2,90 mmol), trietoximetano (1,29 mg, 8,71 mmol) y Ac_2O (5 ml) se agitó a 130 °C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto **51a** (580 mg, 88 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

B. 5-Isobutil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **51b**

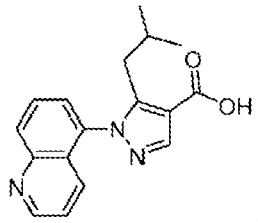


, **51b**

Una solución que consistía en 2-(etoximetilen)-5-metil-3-oxohexanoato de etilo, **51a** (430 mg, 1,89 mmol), 5-hidrazinilquinolina, **13a** (300 mg, 1,89 mmol) y etanol (10 ml) se sometió a reflujo a 80 °C durante 16 h antes de enfriarla hasta temperatura ambiente y concentrarla hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto **51b**, que se purificó mediante FCC (diclorometano: metanol de 100:0 a 95:5) para proporcionar el compuesto **51b** (330 mg, 54 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,22-9,15 (m, 1H), 8,49-8,41 (m, 1H), 8,20

(s, 1H), 8,14-8,06 (m, 1H), 7,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,85-7,77 (m, 1H), 4,29 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,74 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,61-1,48 (m, 1H), 1,31 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,70-0,50 (m, 6H).

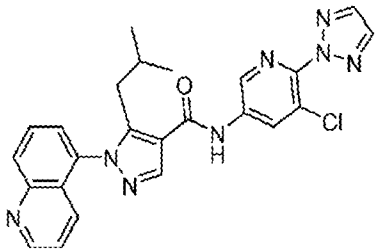
C. Ácido 5-isobutil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, **51c**



, **51c**

Una solución que consistía en 5-isobutil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **51b** (200 mg, 0,618 mmol), LiOH (77,9 mg, 1,86 mmol) y agua: EtOH (6 ml, 1:2) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó hasta un pH de 7 con HCl ac. 4 N, se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto bruto **51c** (160 mg), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

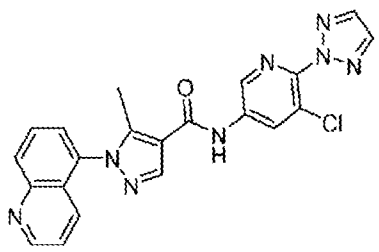
D. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-isobutil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 16**



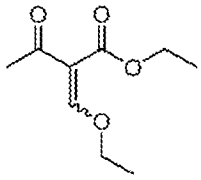
Se añadió gota a gota $POCl_3$ (74,8 mg, 0,488 mmol) a una solución que consistía en ácido 5-isobutil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, **51c** (140 mg, 0,474 mmol), 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (87,4 mg, 0,447 mmol) y piridina (5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla resultante se lavó con agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa (del 40 % al 70 % (v/v) de ACN y agua con NH_3 al 0,05 %) para proporcionar el compuesto puro **16.** El compuesto **16** se suspendió en agua (10 ml), la mezcla se congeló usando hielo seco/acetona y, a continuación, se liofilizó hasta sequedad para dar el compuesto **16** (24,30 mg, 11 %). LCMS (ESI): R_T= 3,66 min, masa calculada para $C_{24}H_{21}ClN_8O$ 472,93, m/z encontrada 473,0 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,63 (br.s., 1H), 9,05-9,02 (m, 1H), 8,91-8,89 (m, 1H), 8,72-8,71 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,30-8,26 (m, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,69-7,61 (m, 2H), 2,85-2,78 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 1H), 0,62 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

Ejemplo 52

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 39**



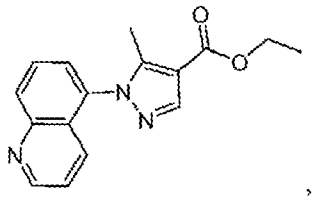
A. 2-(Etoximetilen)-3-oxobutanoato de etilo, **52a**



, **52a**

Una solución que consistía en 3-oxobutanoato de etilo (10,0 g, 76,8 mmol), ortoformiato de trietilo (38,3 g, 230 mmol) y anhídrido acético (100 ml) se agitó a 135 °C durante 18 h. La mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto **52a** (21 g, bruto), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,64, 7,61 (s, 1H), 4,30-4,18 (m, 4H), 2,32, 3,38 (s, 3H), 1,40-1,27 (m, 6H).

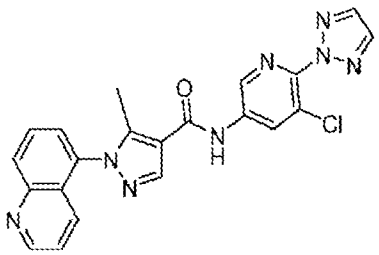
B. 5-Metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **52b**



, **52b**

Una mezcla que consistía en el 2-(etoximetileno)-3-oxobutanoato de etilo, **52a** (1,50 g, 8,06 mmol), la 5-hidrazinilquinolina, **13a** (1,28 g, 8,06 mmol), trietilamina (0,89 g, 8,86 mmol) y etanol (15 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar un residuo bruto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo de 2:1 a 1:2) para proporcionar el compuesto **52b** (520 mg, 23 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,02-8,97 (m, 1H), 8,32-8,27 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,83 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 1,2, 7,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 4,0, 8,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,40-4,34 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,43-1,39 (m, 3H).

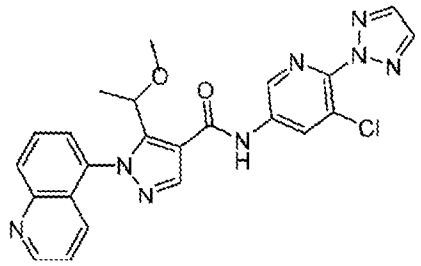
C. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)298rimetil-3-il)-5-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 39**



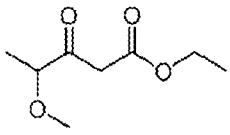
Se añadió gota a gota una solución que consistía en 5-cloro-6- (2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (194 mg, 0,990 mmol) y THF (2 ml) a una solución de t-BuOK (3,3 ml, 3,3 mmol, 1 M en THF) a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución que consistía en 5-metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **52b** (186 mg, 0,660 mmol) y THF (2 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h antes de templarla con agua y extraerla con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto bruto **39**, que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (del 33 % al 43 % (v/v) de CH_3CN y agua con NH_3 al 0,05 %) para proporcionar el compuesto puro **39**. El producto se suspendió en agua (10 ml), la mezcla se congeló usando hielo seco/acetona y, a continuación, se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto 39 (61,3 mg, 22 %). LCMS (ESI): R_T = 4,16 min, masa calculada para $C_{21}H_{15}ClN_8O$ 430,850, m/z encontrada 431,0 $[M+H]^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,02 (dd, *J* = 1,6, 4,0 Hz, 1H), 8,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,89-7,83 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*= 7,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 4,4, 8,4 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H).

Ejemplo 53

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(1-metoxietil)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 35**



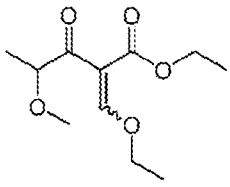
A. 4-Metoxi-3-oxopentanoato de etilo, **53a**



, **53a**

Se añadió bis(1H-imidazol-1-il)metanona (8,57 g, 52,8 mmol) a una solución que consistía en ácido 2-metoxipropanoico (5,00 g, 48,0 mmol) y THF (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. En un matraz separado, se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (110 ml, 144 mmol, 1,3 M en THF) a una solución que consistía en ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (9,52 g, 72,0 mmol) y THF (90 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Esta solución se añadió gota a gota a la solución de acilimidazol a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se templó rápidamente con ácido cítrico acuoso (25 ml, 10 % en peso) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo, 10:1) para proporcionar el compuesto **53a** (3,6 g, 43 %). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,21-4,19 (m, 2H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,39-3,38 (m, 3H), 3,36 (s, 2H), 1,29-1,26 (m, 6H).

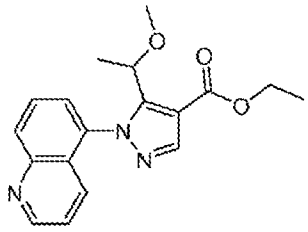
B. 2-(Etoximetileno)-4-metoxi-3-oxopentanoato de etilo, **53b**



, **53b**

Una solución que consistía en 4-metoxi-3-oxopentanoato de etilo, **53a** (3,60 g, 20,6 mmol), ortoformiato de trietilo (9,19 g, 1,72 mmol) y anhídrido acético (30 ml) se agitó a 135 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el compuesto **53b** (5,4 g), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,70(s, 0,5H), 7,58 (s, 0,5H), 4,30-4,21 (m, 4H), 3,60 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,35, 3,32 (s, 3H), 1,38-1,29 (m, 9H).

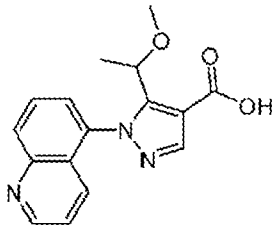
C. 5-(1-Metoxietil)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **53c**



, **53c**

Una mezcla que consistía en 2-(etoximetileno)-4-metoxi-3-oxopentanoato de etilo, **53b** (600 mg, 2,61 mmol), 5-hidrazinilquinolina, **13a** (414 mg, 2,61 mmol), trietilamina (290 mg, 2,87 mmol), y etanol (12 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante FCC (diclorometano: metanol, 10: 1) para proporcionar el compuesto **53c** (300 mg, 35 %). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,00-8,93 (m, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Hz, 1H), 7,65 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,41 (dd, *J* = 4,0, 8,4 Hz, 1H), 5,29-5,14 (m, 1H), 4,44-4,32 (m, 2H), 3,33-2,91 (m, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,36-1,27 (m, 3H).

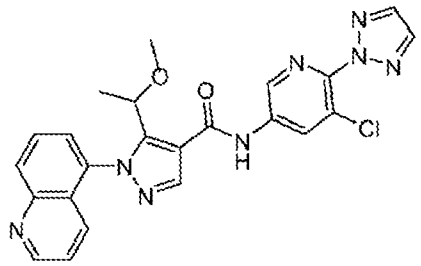
D. Ácido 5-(1-metoxietil)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, **53d**



, **53d**

Una mezcla que consistía en 5-(1-metoxietil)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **53c** (265 mg, 0,840 mmol), NaOH ac. (2,44 ml, 2,44 mmol, 1 M) y el etanol (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se neutralizó con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto **53d** (120 mg, 50 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,97 (dd, *J* = 1,6, 4,4 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 4,4, 8,4 Hz, 1H), 5,36-5,24 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,37-1,29 (m, 3H).

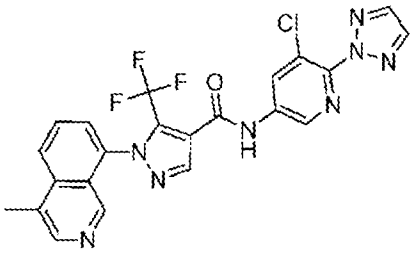
E. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(1-metoxietil)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 35**



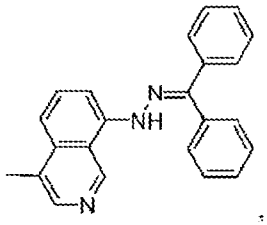
Se añadió $POCl_3$ (0,1 ml) a una mezcla que consistía en ácido 5-(1-metoxietil)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, **53d** (120 mg, 0,40 mmol), 5-cloro-6-(277-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (78,95 mg, 0,40 mmol), y piridina (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h antes de templarla con $NaHCO_3$ acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante HPLC de fase inversa (del 16 % al 46 % (v/v) de CH_3CN y agua con NH_4HCO_3 al 0,05 %) para proporcionar el compuesto puro **35.** El compuesto **35** se suspendió en agua (10 ml), la mezcla se congeló usando hielo seco/acetona y, a continuación, se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto **35** (29,1 mg, 15 %). LCMS (ESI): R_T = 4,61 min, masa calculada para $C_{23}H_{19}ClN_8O_2$ 474,902, m/z encontrada 475,0 $[M+H]^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,72(s, 0.5H), 10,68(s, 0,5H), 9,08-9,01 (m, 1H), 8,79-8,78 (m, 1H), 8,50 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,39 (s, 0,5H), 8,37 (s, 0,5H), 7,94 (s, 2H), 7,92-7,84 (m, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,5H), 7,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 0,5H), 7,55-7,46 (m, 2H), 4,41 (q, *J* = 6,4 Hz, 0,5H), 4,30 (q, *J*= 6,4 Hz, 0,6H), 3,54 (s, 1,4H), 3,25 (s, 1,7H), 1,68 (d, *J*= 6,8 Hz, 1,6H), 1,42 (d, *J* = 6,8 Hz, 1,4H).

Ejemplo 54

N (5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(4-metilisoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 33**



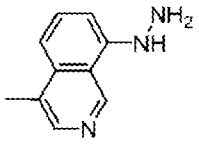
A. 8-(2-(Difenilmetilen)hidrazinil)-4-metilisoquinolina, **54a**



, **54a**

Se añadieron diacetato de paladio (30,3 mg, 0,135 mmol) y Binap (84,1 mg, 0,135 mmol) a una solución que consistía en 8-bromo-4-metilisoquinolina (300 mg, 1,35 mmol), (difenilmetileno)hidrazina (265 mg, 1,35 mmol), terc-butóxido de sodio (389 mg, 4,05 mmol) y 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto bruto **54a**, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo de 100:0 a 70:30) para proporcionar el compuesto **54a** (250 mg, 55 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,99 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,14-8,08 (m, 1H), 7,99 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,70-7,63 (m, 4H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 3H), 2,67 (s, 3H).

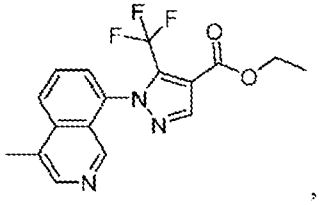
B. 8-Hidrazinil-4-metilisoquinolina, **54b**



, **54b**

Una solución que consistía en 8-(2-(difenilmetilen)hidrazinil)-4-metilisoquinolina, **54a** (250 mg, 0,741 mmol), HCl concentrado (4 ml) y EtOH (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (10 ml) y se lavó con diclorometano (20 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto bruto **54b** (180 mg, bruto), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

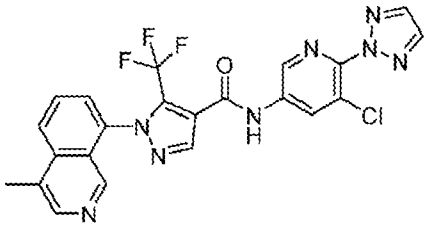
C. 1-(4-metilisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-8-carboxilato de etilo, **54c**



, **54c**

Una solución que consistía en el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (150 mg, 0,650 mmol), la 8-hidrazinil-4-metilisoquinolina, **54b** (160 mg, 0,650 mmol), trietilamina (132 mg, 1,30 mmol), y etanol (5 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h antes de enfriarla a temperatura ambiente y concentrarla hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto **54c**, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo de 100:0 a 70:30) para dar el compuesto **54c** (110 mg, 48 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,54 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,42 (q, *J*= 7,2 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

D. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(4-metilisoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 33**

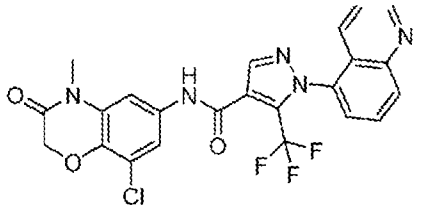


Una solución que consistía en la 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (56,0 mg, 0,286 mmol) y THF (1 ml) se añadió a terc-butóxido de potasio (0,8 ml, 0,8 mmol, 1 M en THF) a 0 °C y, a continuación, se añadió una solución que consistía en 1-(4-metilisoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **54c** (100 mg,

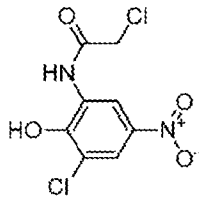
0,286 mmol) y THF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa usando la columna Phenomenex Gemini de 150 × 25 mm × 5 µm (del 45 % al 75 % (v/v) de ACN y agua con NH_3 al 0,05 %) para proporcionar el compuesto puro **33.** El producto se suspendió en agua (10 ml), la mezcla se congeló usando hielo seco/acetona y, a continuación, se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto **33** (31,50 mg, 22 %). LCMS (ESI): R_T= 4,46 min, masa calculada para $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$ 498,848, m/z encontrada 499,0 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,84 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,06-7,96 (m, 2H), 2,71 (s, 3H).

Ejemplo 55

N-(8-cloro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 95**



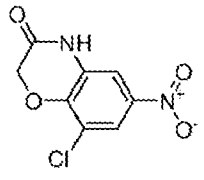
A. 2-cloro-N-(3-cloro-2-hidroxi-5-nitrofenil)acetamida, **55a**



, **55a**

Se añadió cloruro de cloroacetilo (1,98 g, 17,5 mmol) a una solución de 2-amino-6-cloro-4-nitrofenol (3,0 g, 15,9 mmol) y trietilamina (3,2 g, 31,8 mmol) en diclorometano (30 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. Se añadieron agua (50 ml) y diclorometano (50 ml) a la mezcla. La capa orgánica se repartió y se lavó con salmuera (50 ml), se secó con $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **55a** en forma de un aceite de color amarillo (4,0 g, 94,9 %), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

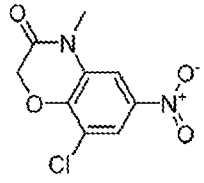
B. 8-cloro-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, **55b**



, **55b**

Se añadió metóxido de sodio (896,8 mg, 16,6 mmol) a una solución de 2-cloro-N-(3-cloro-2-hidroxi-5-nitrofenil)acetamida, **55a** (4,0 g, 15,1 mmol) en metanol (40 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Se añadieron agua (150 ml) y diclorometano (100 ml) a la mezcla. La capa orgánica se repartió, se lavó con salmuera (100 ml), se secó con $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **55b** en forma de un aceite de color amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 10:1 a éter de petróleo/acetato de etilo 1:1) para proporcionar el compuesto **55b** en forma de un sólido de color amarillo (2,5 g, 73 %). RMN de ^1H (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 4,84 (s, 2 H), 7,72 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 7,98 (d, J=2,65 Hz, 1H).

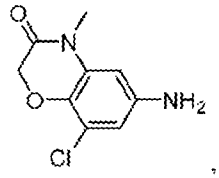
C. 8-cloro-4-metil-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, **55c**



, **55c**

Se añadió yodometano (931 mg, 6,56 mmol) a una mezcla de 8-cloro-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, **55b** (500 mg, 2,19 mmol) y carbonato de potasio (1,51 g, 10,94 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 18 h. El disolvente se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 10:1 a éter de petróleo/acetato de etilo 1: 1) para proporcionar el compuesto **55c** en forma de un sólido de color blanco (0,3 g, 56,5 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,44 (s, 3 H), 4,85 (s, 2 H), 7,78 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,04 (d, J=2,51 Hz, 1 H).

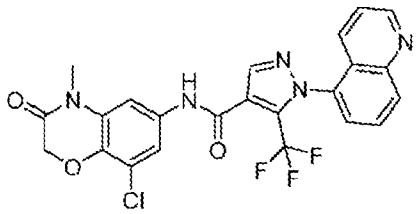
D. 6-amino-8-cloro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, **55d**



, 55d

Se añadió zinc (804 mg, 12,37 mmol) a una solución de 8-cloro-4-metil-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, **55c** (300 mg, 1,24 mmol) en NH_4Cl acuoso (2 ml) y metanol (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la suspensión se añadió NaHCOs acuoso para ajustar el pH hasta 9-10, y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La torta de filtración se lavó con diclorometano (30 ml x 3). Los filtrados combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **55d** en forma de un sólido de color marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 2:1 a éter de petróleo/acetato de etilo 0:1), para proporcionar el compuesto **55d** en forma de un sólido de color amarillo (200 mg, 76,1 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,31 (s, 3 H), 4,61 (s, 2 H), 6,23 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 6,42 (d, J=2,43 Hz, 1 H).

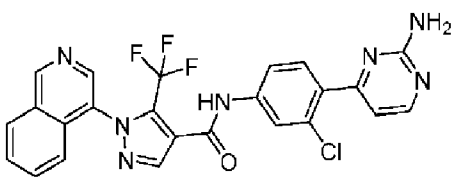
E. N-(8-cloro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 95**



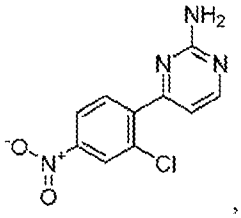
El ácido 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **3b** (120 mg, 0,39 mmol), la 6-amino-8-cloro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, **55d** (100 mg, 0,47 mmol) y HATU (223 mg, 0,59 mmol) se disolvieron en DIPEA (253 mg, 1,96 mmol) y DMF (2 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto **95** en forma de un aceite bruto de color marrón. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (A: agua [HCl al 0,05 %], B: MeCN; a continuación: A/B 70 %/30 % a 40 %/60 %). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto **95** en forma de un sólido de color blanco pálido (139 mg, 71 %). LCMS (ESI): m/z 501,9 $[M+H]^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,27 (s, 3 H), 4,77 (s, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,57-7,63 (m, 1 H), 7,64-7,70 (m, 2 H), 7,87-7,92 (m, 1 H), 7,93-7,99 (m, 1 H), 8,31 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 9,04 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 10,74 (s, 1 H).

Ejemplo 56

N-(4-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-clorofenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 58**



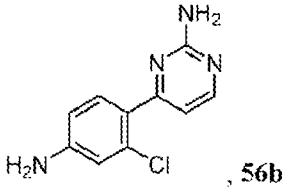
A. 4-(2-cloro-4-nitrofenil)pirimidin-2-amina, **56a**



, **56a**

Una mezcla de 2-(2-cloro-4-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (250 mg, 0,882 mmol), 2-amino-4-cloropirimidina (126 mg, 0,97 mmol) y carbonato de cesio (862 mg, 2,65 mmol) en dioxano/agua (4:1) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ en una atmósfera de N_2 a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 0/100) para proporcionar el compuesto **56a** en forma de un sólido de color amarillo (155 mg, 70 %). LCMS (ESI): m/z 250.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,17 (br s, 2 H), 6,99 (d, J=5,07 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=8,49, 2,09 Hz, 1 H), 8,36 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,43 (d, J=5,07 Hz, 1 H).

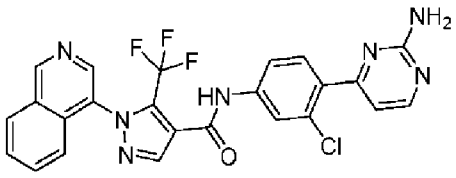
B. 4-(4-amino-2-clorofenil)pirimidin-2-amina, **56b**



, **56b**

La 4-(2-cloro-4-nitrofenil)pirimidin-2-amina, **56a** (132 mg, 0,53 mmol), Fe (0) (294 mg, 5,27 mmol) y NH_4Cl (282, 5,27 mmol) se añadieron a una mezcla de THF (5 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con acetato de etilo (20 ml x 3). Los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad para dar el compuesto bruto **56b** en forma de un sólido de color amarillo. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 50/50 a 0/100) para proporcionar el compuesto **56b** en forma de un sólido de color amarillo (85 mg, 73 %). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,76-3,88 (m, 2 H), 4,98 (br s, 2 H), 6,57 (dd, J=8,27, 2,32 Hz, 1 H), 6,68 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 6,96 (d, J=5,07 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=8.38 Hz, 1 H), 8,22 (d, J=5,29 Hz, 1 H).

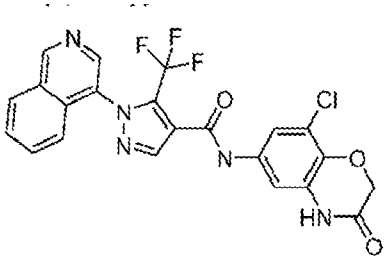
C. N-(4-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-clorofenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **Comp. 58**



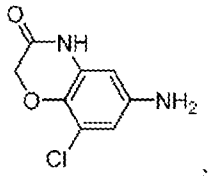
La 4-(4-amino-2-clorofenil)pirimidin-2-amina, **56b** (80 mg, 0,36 mmol), el ácido 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **4c** (111 mg, 0,36 mmol), y HATU (207 mg, 0,54 mmol) se disolvieron en trietilamina (234 mg, 1,81 mmol) y DMF (2 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto **58** en forma de un aceite de color amarillo. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (A: agua [HCl al 0,05 %], B: MeCN; a continuación: A/B 82 %/18 % a 52 %/48 %). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto **58** en forma de un sólido de color blanco pálido (20,1 mg, 11 %). LCMS (ESI): m/z 510.0 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, METANOL-*d4*) δ ppm 7,46 (d, J=6,61 Hz, 1 H), 7,57 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,83-7,89 (m, 2 H), 8,02-8,07 (m, 1 H), 8,12-8,19 (m, 2 H), 8,39 (d, J=6,62 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,55 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 9,83 (s, 1 H).

Ejemplo 57

N-(8-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 87**



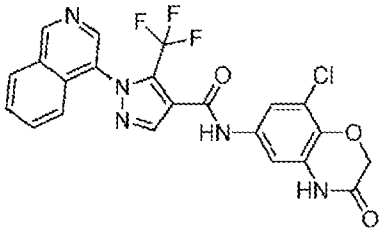
A. 6-amino-8-cloro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, **57a**



57a

Se añadió zinc (0) (426,5 mg, 6,56 mmol) a una solución de 8-cloro-6-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, **55b** (150 mg, 0,66 mmol) en NH_4Cl acuoso (2 ml) y MeOH (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la suspensión se añadió NaHCOs acuoso para ajustar el pH hasta 9-10, y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La torta de filtración se lavó con diclorometano (30 ml x 3). Los filtrados combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **57a** en forma de un sólido de color marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 2:1 a éter de petróleo/acetato de etilo 0:1) para proporcionar el compuesto **57a** en forma de un sólido de color amarillo (90 mg, 69,1 %). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,57 (br s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 6,05 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 6,39 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 7,90-8,05 (m, 1 H).

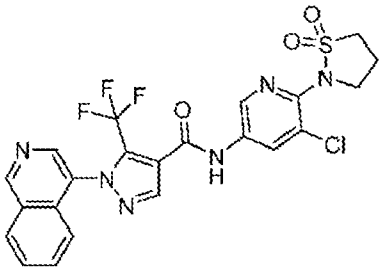
B. N-(8-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 87**



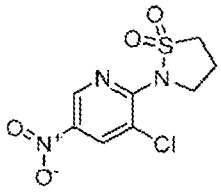
El ácido 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **4c** (100 mg, 0,29 mmol), la 6-amino-8-cloro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, **57a** (57,1 mg, 0,29 mmol), HATU (164,1 mg, 0,43 mmol) y DIEA (185,9 mg, 1,44 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto **87** en forma de un aceite de color amarillo. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (A: agua [HCl al 0,05 %], B: MeCN; a continuación: A/B 95 %/5 % a 65 %/35 %). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto **87** en forma de un sólido de color blanco pálido (54 mg, 38 %). LCMS (ESI): m/z 487.9 $(M+H)^+$. RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- *d4*) δ ppm 4,68 (s, 2 H), 7,36 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 2,43 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,38 Hz, 1 H), 8,00-8,08 (m, 1 H), 8,11-8,19 (m, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 8,16 Hz, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H).

Ejemplo 58

N-(5-cloro-6-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 42**



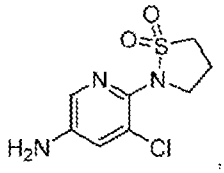
A. 1,1-dióxido de 2-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)isotiazolidina, **58a**



58a

Se añadieron (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (46,1 mg, 0,30 mmol) y yoduro de cobre (56,3 mg, 0,30 mmol) a una mezcla de 2,3-dicloro-5-nitropiridina (571 mg, 2,96 mmol), 1,1-dióxido de isotiazolidina (430 mg, 3,55 mmol) y carbonato de potasio (817,5 mg, 5,92 mg mmol) en dioxano (6 ml) en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo 100:0 a éter de petróleo/acetato de etilo 50:50) para proporcionar el compuesto **58a** en forma de un sólido de color blanco (600 mg, 73 %).

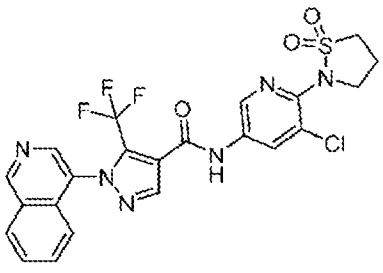
B. 1,1-dióxido de 2-(5-amino-3-cloropiridin-2-il)isotiazolidina, **58b**



58b

La 1,1-dióxido de 2-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)isotiazolidina, **58a** (600 mg, 2,12 mmol), Fe (0) (967 mg, 17,29 mmol) y NH_4Cl (925 mg, 17,29 mmol) se añadieron a una mezcla de THF (6 ml), MeOH (3 ml) y agua (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con acetato de etilo (20 ml x 3). Los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad para dar el compuesto bruto **58b** en forma de un aceite de color amarillo (530 mg, 99 %).

C. N-(5-cloro-6-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 42**

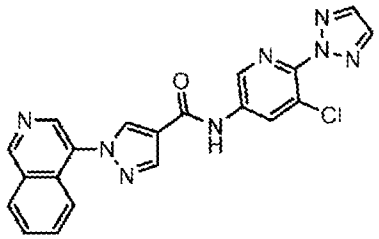


Se añadió tricloruro de fosforilo (0,052 ml, 0,57 mmol) a una solución del ácido 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **4c** (60 mg, 0,19 mmol), 1,1-dióxido de 2-(5-amino-3-cloropiridin-2-il)isotiazolidina, **58b** (60,6 mg, 0,245 mmol), y piridina (0,091 ml, 1,13 mmol) en diclorometano a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml × 2). La capa orgánica separada se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (hidróxido de amoniaco al 0,05 % v/v); B: MeCN; a continuación: A/B 65 %/35 % a 35 %/ 65 %). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto **42** en forma de un sólido de color blanco (35,6 mg, 35 %). LCMS (ESI): m/z 536.9 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,53-2,60 (m, 2 H), 3,19 (br t, J=7,50 Hz, 2 H), 4,05 (br

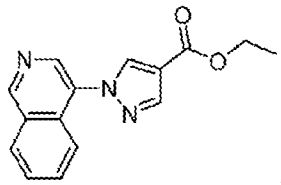
t, J=6,84 Hz, 2 H), 7,29 (br d, J=7,94 Hz, 1 H), 7,73 (dt, J=13,40, 6,64 Hz, 2 H), 7,94 (br s, 1 H), 8,09 (br d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,29 (br s, 1 H), 8,44 (br s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H).

Ejemplo 59

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 76**



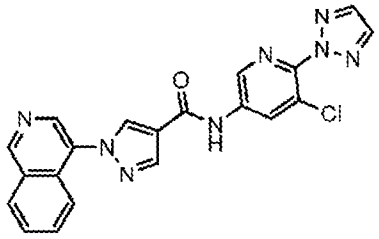
A. 1-(isoquinolin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **59a**



, **59a**

Una solución que consistía en 2-formil-3-oxopropanoato de etilo (90,5 mg, 0,628 mmol), 4-hidrazinilisoquinolina, **4a** (100 mg, 0,628 mmol) y 2-propanol (2 ml) se agitó a 80 °C durante una noche antes de enfriarla a temperatura ambiente y concentrarla hasta sequedad a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo de 100:0 a 80:20) para dar el compuesto **59a** (140 mg, 84 %). LCMS (ESI): R_T = 0,70 min, masa calculada para $C_{15}H_{13}N_3O_2$ 267,283, m/z encontrada 268,0 $[M+H]^+$.

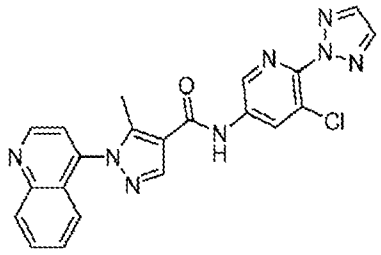
B. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 76**



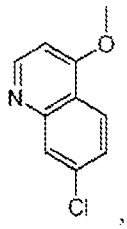
Una solución que consistía en 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (87,8 mg, 0,449 mmol) y THF (1 ml) se añadió a terc-butóxido de potasio 1 M en THF (1,35 ml, 1,35 mmol) a 0 °C, a continuación se añadió una solución que consistía en 1-(isoquinolin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **59a** (120 mg, 0,449 mmol) y THF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (del 30 % al 60 % (v/v) de ACN y H_2O con NH_3 al 0,05 %). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto **76** (69,3 mg, 36 %). LCMS (ESI): R_T= 4,36 min, masa calculada para $C_{20}H_{13}ClN_8O$ 416,823, m/z encontrada 416,9 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,74 (br.s., 1H), 9,52 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,89-7,84 (m, 1H).

Ejemplo 60

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-metil-1-(quinolin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 64**



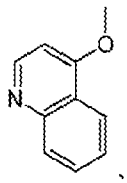
A. 7-cloro-4-metoxiquinolina, **60a**



, **60a**

Se añadió en porciones 4,7-dicloroquinolina (6,00 g, 30,3 mmol) a una solución que consistía en metóxido de sodio (1,80 g, 33,3 mmol) y metanol (60 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h antes de templarla con agua y extraerla con acetato de etilo (200 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo de 2:1 a 1:2) para proporcionar el compuesto **60a** (4,1 g, 70 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,73 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H).

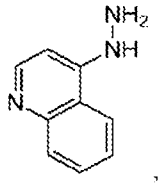
B. 4-Metoxiquinolina, **60b**



, **60b**

Una mezcla que consistía en la 7-cloro-4-metoxiquinolina, **60a** (4,10 g, 21,1 mmol), Pd/C seco (400 mg, 10 % en peso, 0,377 mmol) y metanol (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en H_2 (15 psi). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con metanol (50 ml). El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar un residuo, que se disolvió en NaHCOs acuoso (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar un producto bruto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo, 1:3) y se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (del 10 % al 40 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con NH_3 al 0,05 %). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto **60b** (1,1 g, 33 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,22-8,15 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73-7,65 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 6,72 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H).

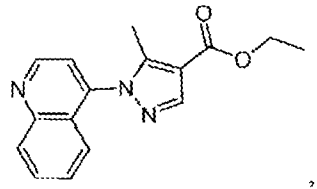
C. 4-Hidrazinilquinolina, **60c**



, **60c**

Una mezcla que consistía en 4-metoxiquinolina, **60b** (1,00 g, 6,28 mmol), hidrato de hidrazina (10 ml, 85 % en peso) y etanol (5 ml) se sometió a reflujo durante 16 h. A continuación, el etanol se eliminó a presión reducida y la mezcla acuosa resultante se filtró para proporcionar el compuesto **60c** (713 mg, 71 %), que se secó a presión reducida. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 8,37 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,37 (br s, 1H).

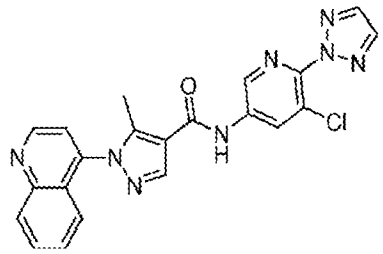
D. 5-Metil-1-(quinolin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **60d**



, **60d**

Una mezcla que consistía en 2-(etoximetilen)-3-oxobutanoato de etilo, **52a** (418 mg, 2,25 mmol), 4-hidrazinilquinolina, **60c** (220 mg, 1,12 mmol), y etanol (8 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo, 2:1) para proporcionar el compuesto **60d** (320 mg, 51 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,08 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,37 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

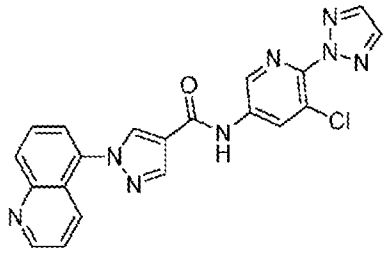
E. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-metil-1-(quinolin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 64**



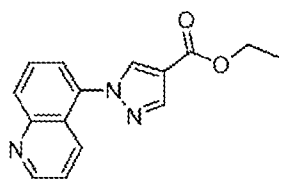
Una solución que consistía en 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (229 mg, 1,17 mmol) y THF (1 ml) se añadió gota a gota a una solución de t-BuOK (3,2 ml, 3,2 mmol, 1 M en THF) a 0 °C. A continuación, se añadió gota a gota una solución que consistía en 5-metil-1-(quinolin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **60d** (300 mg, 1,07 mmol) y THF (1 ml). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h antes de templarla con agua y extraerla con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (del 30 % al 60 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con NH_3 al 0,05 %). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto **64** (153 mg, 33 %). LCMS (ESI): R_T= 4,52 min, masa calculada para $C_{21}H_{15}ClN_8O$ 430,850, m/z encontrada 431,0 $[M+H]^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,66 (s, 1H), 9,14 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,71 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H).

Ejemplo 61

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 60**



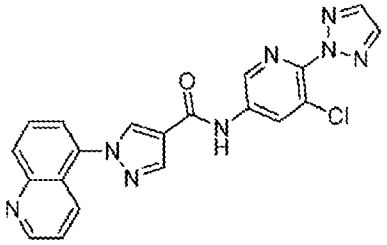
A. 1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **61a**



, **61a**

Se añadió acetato de cobre (II) (1,43 g, 7,88 mmol) a una mezcla que consistía en 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (368 mg, 2,63 mmol), ácido quinolin-5-ilborónico (500 mg, 2,89 mmol), tamiz molecular (4 A, 30 mg), piridina (624 mg, 7,88 mmol), 1-óxido de piridina (750 mg, 7,88 mmol) y DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó en O_2 (1 atm., globo) a temperatura ambiente durante 16 h. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se lavó con agua (100 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo de 100:0 a 70:30) para dar el compuesto **61a** (160 mg, 23 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,32-8,22 (m, 4H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 4,4, 8,4 Hz, 1H), 4,37 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

B. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 60**

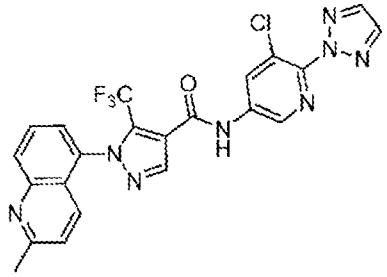


, **Cpd 60**

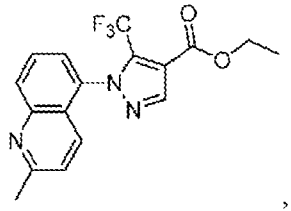
Una solución que consistía en 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (102 mg, 0,524 mmol) y THF (1 ml) se añadió a terc-butóxido de potasio 1 M en THF (1,57 ml, 1,57 mmol) a 0 °C y, a continuación, se añadió una solución que consistía en 1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **61a** (140 mg, 0,524 mmol) y THF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (del 30 % al 60 % (v/v) de ACN y H_2O con NH_3 al 0,05 %). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto **60** (104,50 mg, 49 %). LCMS (ESI): R_T= 4,01 min, masa calculada para $C_{20}H_{13}ClN_8O$ 416,823, m/z encontrada 417,0 $[M+H]^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9,04 (dd, *J* = 1,6, 4,0 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,33-8,28 (m, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,68 (dd, *J* = 4,0, 8,4 Hz, 1H).

Ejemplo 61

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 37**



A. 1-(2-Metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **61a**

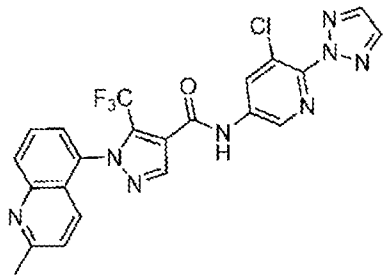


, **61a**

En una mezcla de 5-cloro-2-metilquinolina (200 mg, 1,12 mmol), hidrato de hidrazina (0,111 ml, 98 %, 2,25 mmol), dímero de cloruro de paladio (II) (pi-cinamilo) (16 mg, 0,030 mmol), N-[2-(di-1-adamantilfosfino)fenil]morfolina (42 mg, 0,090 mmol), terc-butóxido de sodio (216 mg, 2,25 mmol) y tolueno (11 ml, 0,1 M, 1,1 mmol) se hizo burbujear argón durante 1 minuto, se selló y se agitó a 100 °C durante 2,5 h antes de enfriarla a temperatura ambiente y tratarla con el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (270 mg, 1,13 mmol) en una porción bajo aire. A continuación, la reacción se selló bajo aire y se agitó a 100 °C durante 40 min, a continuación a 90 °C durante otras

20 h antes de enfriarla a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo, 40: 60) para proporcionar el compuesto **61a** (210 mg, 16 %). LCMS (ESI): R_T = 0,75 min, masa calculada para $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2$ 349,3, m/z encontrada 350,0 $[M+H]^+$.

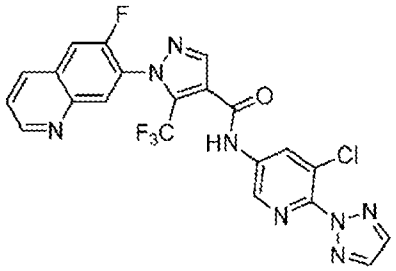
B. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 37**



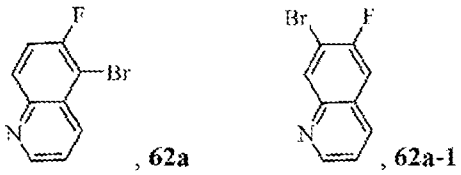
El 1-(2-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **61a** (210 mg, 0,180 mmol) en THF (1 ml) y la 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (117 mg, 0,601 mmol) en THF (1 ml) se añadieron a una suspensión de terc-butóxido de potasio (101 mg, 0,902 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h antes de concentrarla a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo, que se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (del 42 % al 72 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con NH_3 al 0,05 %) del 42 % al 72 %, v/v) y se liofilizó para proporcionar el compuesto **37** (12,0 mg, 13 %). LCMS (ESI): R_T= 4,34 min, masa calculada para $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$ 498,093, m/z encontrada 499,0 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11,30 (br s, 1H), 8,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,92 (dd, *J* = 7,2, 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 2,72 (s, 3H).

Ejemplo 62

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(6-fluoroquinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 67**



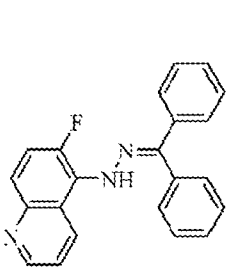
A. 5-bromo-6-fluoroquinolina, 62a y 7-bromo-6-fluoroquinolina, **62a-1**



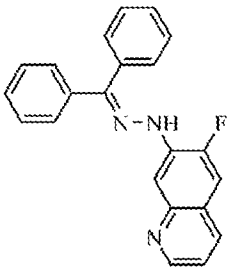
, **62a** , **62a-1**

Se añadió agua (11,38 ml) a una solución que consistía en 3-bromo-4-fluoroanilina (10 g, 53 mmol), 3-nitrobencenosulfonato de sodio (21 g, 95 mmol) y propano-1,2,3-triol (14 g, 0,15 mol). La mezcla resultante se trató cuidadosamente con H_2SO_4 concentrado (21,1 ml) y, a continuación, se calentó a 150 °C con agitación durante 2 h antes de enfriarla a temperatura ambiente. La mezcla resultante se neutralizó cuidadosamente con hidróxido de sodio 5 N, se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con diclorometano (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (100 ml x 3) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró para dar un producto bruto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo, 3:1) para proporcionar los compuestos **62a** y **62a-1** (9,5 g, 80 %). LCMS (ESI): R_T = 0,68 min, masa calculada para C_9H_5BrFN 224,96, m/z encontrada 227,6 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96-8,87 (m, 2H), 8,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,15-8,07 (m, 2H), 7,60-7,42 (m, 4H).

B. 5-(2-(Difenilmetileno)hidrazinil)-6-fluoroquinolina, **62b** y 7-(2-(Difenilmetileno)hidrazinil)-6-fluoroquinolina, **62b-1**



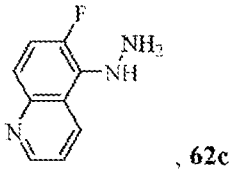
, **62b**



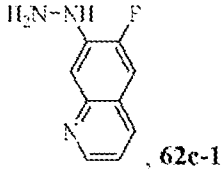
, **62b-1**

Una mezcla de la 5-bromo-6-fluoroquinolina, **62a** y la 7-bromo-6-fluoroquinolina, **62a-1** (10 g, 22 mmol), (difenilmetileno)hidrazina (4,3 g, 22 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (1,4 g, 2,2 mmol), acetato de paladio (II) (0,50 g, 2,2 mmol), t-BuONa (6,4 g, 66 mmol) y 1,4-dioxano (150 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con acetato de etilo (30 ml). El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar un producto bruto, que se añadió a agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo, 3:1) para proporcionar los compuestos **62b** y **62b-1** (5 g, 33 %). LCMS (ESI): R_T = 0,68 min, masa calculada para $C_{22}H_{16}FN_3$ 341,13, m/z encontrada 341,9 $[M+H]^+$.

C. 6-Fluoro-5-hidrazinilquinolina, **62c** y 6-fluoro-7-hidrazinilquinolina, **62c-1**



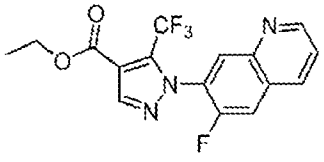
, **62c**



, **62c-1**

Se añadió HCl concentrado (10 ml) a una solución que consistía en la 5-(2-(difenilmetilen)hidrazinil)-6-fluoroquinolina, **62b** y la 7-(2-(difenilmetilen)hidrazinil)-6-fluoroquinolina, **62b-1** (5,0 g, 7,3 mmol) y EtOH (3 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se trató con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). La fase acuosa se basificó con NaOH 5 M hasta un pH de 12. La suspensión se filtró y los sólidos recogidos se lavaron con agua (20 ml) y se secaron a presión reducida para proporcionar los compuestos **62c** y **62c-1** (1,2 g, 46 %). LCMS (ESI): R_T = 1,24 min, masa calculada para $C_9H_8FN_3$ 177,07, m/z encontrada 178,1 $[M+H]^+$.

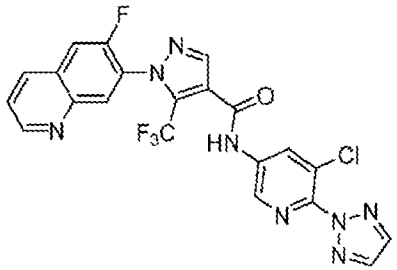
D. 1-(6-Fluoroquinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **62d**



, **62d**

Una solución que consistía en el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (1,79 g, 7,45 mmol), la 6-fluoro-5-hidrazinilquinolina y la 6-fluoro-7-hidrazinilquinolina, **62c** y **62c-1** (1,10 g, 6,21 mmol), y etanol (20 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h antes de enfriarla a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto. Este se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo, 3:1) para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 59 %). LCMS (ESI): R_T = 3,90 min, masa calculada para $C_{16}H_{11}F_4N_3O_2$ 353,08, m/z encontrada 353,9 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,30-8,18 (m, 3H), 7,65 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 4,2, 8,4 Hz, 1H), 4,41 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

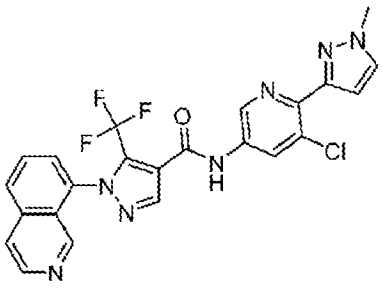
E. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(6-fluoroquinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 67**



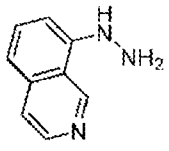
Una solución que consistía en la 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (249 mg, 1,27 mmol) y THF (1 ml), y una solución que consistía en el 1-(6-fluoroquinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **62d** (300 mg, 0,849 mmol) y THF (1 ml) se añadieron a una solución que consistía en terc-butóxido de potasio (2,55 ml, 2,55 mmol, 1 M en THF) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se añadió agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (del 35 % al 55 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con NH_4HCO_3 10 mM) y se liofilizó para proporcionar el compuesto **67** (70,7 mg, 17 %). LCMS (ESI): R_T= 5,05 min, masa calculada para $C_{21}H_{11}ClF_4N_8O$ 502,07, m/z encontrada 502,9 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,81 (br.s., 1H), 9,06 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,25-8,17 (m, 3H), 7,76 (dd, *J* = 4,2, 8,4 Hz, 1H).

Ejemplo 63

N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 21**



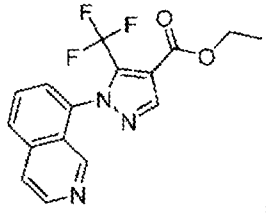
A. 8-hidrazinilisoquinolina, **63a**



63a

A una solución en agitación de isoquinolin-8-amina (4,3 g, 29,8 mmol) en HCl concentrado (43 ml, 215 mmol) a 0 °C se añadió una solución de nitrito de sodio (3,1 g, 44,7 mmol) en agua (5 ml) por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se añadió gota a gota una solución de cloruro de estaño (16,8 g, 74,6 mmol) en HCl concentrado (8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se ajustó hasta un pH de 12-14 con hidróxido de sodio acuoso al 20 %. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo 100:0 a acetato de etilo/metanol 90:10) para dar el compuesto **63a** (2,83 g, 60 %) en forma de un sólido de color marrón.

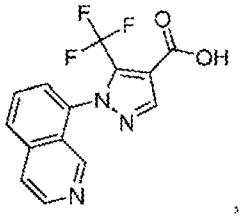
B. 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-8-carboxilato de etilo, **63b**



63b

Una solución que consistía en la 8-hidrazinilisoquinolina, **63a** (2,83 g, 17,8 mmol) y el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (5,12 g, 21,3 mmol) en etanol (42 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100:0 a 70:30) para proporcionar el compuesto **63b** en forma de un sólido de color amarillo (3,14 g, 53 %). MS m/e 335,9 (M+H).

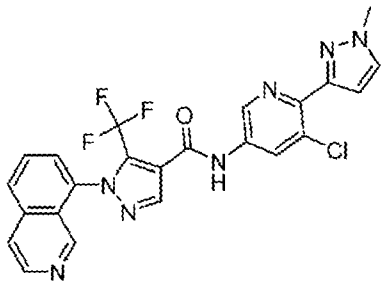
C. Ácido 1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **63c**



, **63c**

Se añadió NaOH (375 mg, 9,4 mmol) a una solución del 1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **63b** (3,14 g, 9,4 mmol) en metanol (5 ml) y agua (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 4 h. El disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **63c** en forma de un sólido de color amarillo (3,093 g 100 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,12 (s, 1H), 8,77 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,53-8,37 (m, 3H), 8,23-8,16 (m, 1H), 8,11 (d, J=7,1 Hz, 1H).

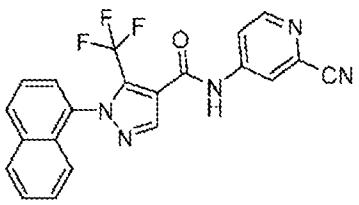
D. N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 21**



A una solución del ácido 1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **63c** (95 mg, 0,29 mmol), la 5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-amina, **8a** (60 mg, 0,29 mmol) y piridina (132,7 mg, 1,7 mmol) en diclorometil (5 ml) se le añadió $POCl_3$ (102,9 mg, 0,67 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. Se añadió una solución NaHCOs acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con Na_2SO_4. La mezcla se filtró y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **21** en forma de un sólido de color blanco (55 mg, 38 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,02 (s, 1H), 8,82 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,42 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 8,00-7,93 (m, 2H), 7,77 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J=2,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H). MS m/e 498,1 (M+H).

Ejemplo 64

N-(2-Cianopiridin-4-il)-1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 1**

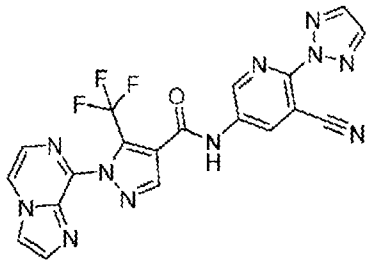


Se añadió gota a gota $POCl_3$ (0,3 ml) a una solución que consistía en el ácido 1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico **2b** (150 mg, 0,490 mmol), 4-aminopicolinonitrilo (64,2 mg, 0,539 mmol) y piridina (5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 40 % al 70 % (v/v) de ACN y H2O con NH_3 al 0,05 %) para proporcionar

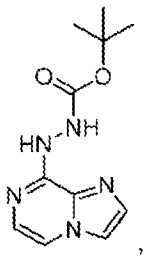
el compuesto **1**. El compuesto **1** se concentró hasta sequedad a presión reducida (101,30 mg, 51 %). LCMS (ESI): R_T = 5,45 min, masa calculada para $C_{21}H_{12}F_3N_5O$ 407,348, m/z encontrada 408,0 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,31 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,76-7,62 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

Ejemplo 65

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 103**



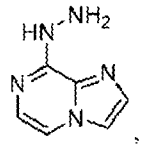
A. 2-(Imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo, **65a**



, **65a**

Se disolvieron 8-cloroimidazo[1,2-a]pirazina (400 mg, 2,6 mmol) e hidrazincarboxilato de terc-butilo (516,4 g, 3,9 mmol) en THF (8 ml), se añadió hidruro de sodio (312,5 mg, 7,8 mmol) y la mezcla se agitó a 30 °C durante 16 h. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color negro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 30/70). El disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **65a** en forma de un sólido de color amarillo (220 mg, 28 %). LCMS (ESI): m/z 250,1 $[M+H]^+$.

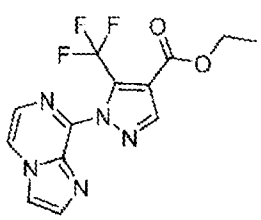
B. 8-Hidrazinilimidazo[1,2-a]pirazina, **65b**



, **65b**

Se suspendió el 2-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)hidrazina-1-carboxilato de terc-butilo, **65a** (220 mg, 0,72 mmol) en diclorometano (5 ml) y se añadió HCl/dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 1 h y, a continuación, se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **65b** en forma de un sólido de color amarillo. El sólido se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

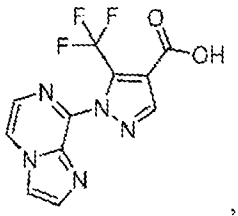
C. 1-(Imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **65c**



, **65c**

La 8-hidrazinilimidazo[1,2-a]pirazina, **65b** (160 mg, 1,1 mmol) y trietilamina (325,6 mg, 3,2 mmol) se disolvieron en etanol (3 ml), se añadió el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (515,3 mg, 2,15 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido bruto de color marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo de 100/0 a 20/80). El disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **65c** en forma de un aceite de color amarillo (160 mg, 41 %). LCMS (ESI): m/z 326.0 $[M+H]^+$.

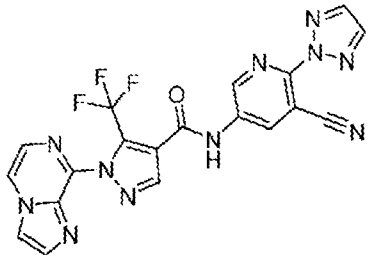
D. Ácido 1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **65d**



, **65d**

Se añadió hidróxido de litio monohidrato (183,4 mg, 4,4 mmol) al 1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **65c** (160 mg, 0,44 mmol) y la mezcla se agitó a 30 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido bruto de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (160 mg).

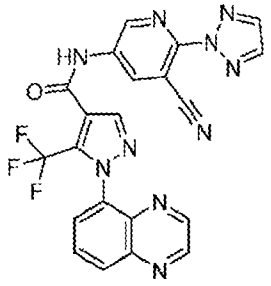
E. N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 103**



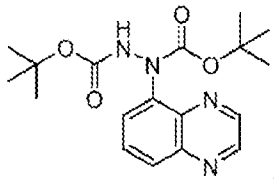
A una solución del ácido 1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **65d** (115 mg, 0,39 mmol), el 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo, **7b** (47,9 mg, 0,26 mmol) y piridina (91,5 mg, 1,2 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió $POCl_3$ (59,1 mg, 0,39 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. Se añadió una solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con Na_2SO_4. La mezcla se filtró y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **103** en forma de un sólido de color blanco (5 mg, 4 %). RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 9,04 (br s, 1H), 8,89 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,86 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,50-8,43 (m, 2H), 8,19 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,13 (s, 2H). LCMS (ESI): m/z 465.9 $[M+H]^+$.

Ejemplo 66

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinoxalin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 105**



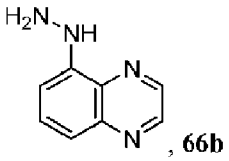
A. 1-(Quinoxalin-5-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo, **66a**



, **66a**

Se disolvieron 5-bromoquinoxalina (300 mg, 1,44 mmol) e hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (500 mg, 2,15 mmol) en DMF (5 ml). Se añadieron CuI (27,5 mg, 0,14 mmol) y K_3PO_4 (609,3 mg, 2,87 mmol) y se purgaron con N_2, se añadió ciclohexano-1,3-diamina (32,8 mg, 0,29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con EtOAc (20 ml x 3). Los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 100:0 a éter de petróleo/acetato de etilo 50:50), y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto **66a** en forma de un aceite de color marrón (0,3 g, 58 %). LCMS (ESI): m/z 383,0 $[M+H]^+$.

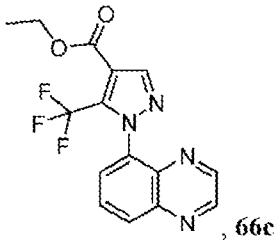
B. 5-Hidrazinilquinoxalina, **66b**



, **66b**

El 1-(quinoxalin-5-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo, **66a** (300 mg, 0,48 mmol) en HCl en dioxano (10 ml) se mezcló a 28 °C durante 2 h. El disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **66b.**

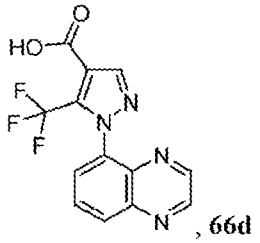
C. 1-(Quinoxalin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **66c**



, **66c**

La 5-hidrazinilquinoxalina, **66b** (200 mg, 1,0 mmol) se disolvió en etanol (5 ml), se añadió el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (336,4 mg, 1,53 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un sólido de color marrón. El sólido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 50/50), y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **66c** en forma de un aceite de color amarillo (155 mg, 26 %). LCMS (ESI): m/z 336,9 $[M+H]^+$.

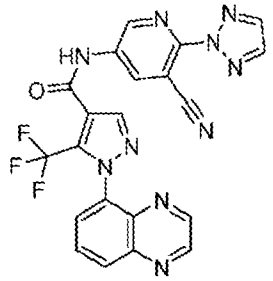
D. Ácido 1-(quinoxalin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **compuesto 66d**



, **66d**

Se añadió hidróxido de litio monohidrato (92 mg, 2,2 mmol) al 1-(quinoxalin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **66c** (125 mg, 0,37 mmol) y se agitó a 30 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un sólido de color amarillo. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (95 mg).

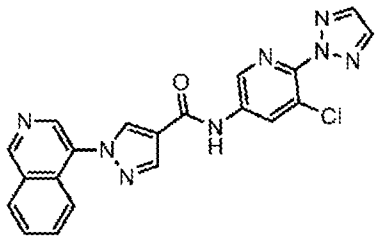
E. N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinoxalin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 105**



A una solución del ácido 1-(quinoxalin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **66d** (56,2 mg, 0,30 mmol), el 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo, **7b** (100 mg, 0,30 mmol) y piridina (119 mg, 1,5 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió $POCl_3$ (92,5 mg, 0,60 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. Se añadió NaHCOs acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con Na_2SO_4. La mezcla se filtró y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **105** en forma de un sólido de color blanco (21 mg, 15 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,04-8,11 (m, 1 H), 8,19-8,23 (m, 1 H), 8,29 (s, 2 H), 8,39 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,87 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,97 (d, J=1,54 Hz, 1 H), 9,05-9,12 (m, 2 H), 11,29 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 477,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 67

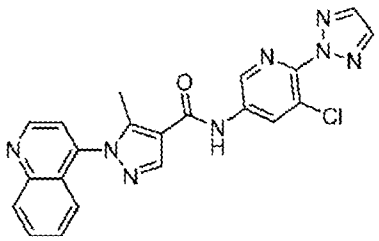
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 76**



Se añadió una solución que consistía en la 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (87,8 mg, 0,449 mmol) y THF (1 ml) a terc-butóxido de potasio 1 M en THF (1,35 ml, 1,35 mmol) a 0 °C, a continuación se añadió una solución que consistía en el 1-(isoquinolin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **59a** (120 mg, 0,449 mmol) y THF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (del 30 % al 60 % (v/v) de ACN y H_2O con NH_3 al 0,05 %) y se liofilizó para dar el compuesto **76** (69,3 mg, 36 %). LCMS (ESI): R_T= 4,36 min, masa calculada para $C_{20}H_{13}ClN_8O$ 416,823, m/z encontrada 416,9 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 10,74 (br.s., 1H), 9,52 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,89-7,84 (m, 1H)

Ejemplo 68

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-metil-1-(quinolin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 64**

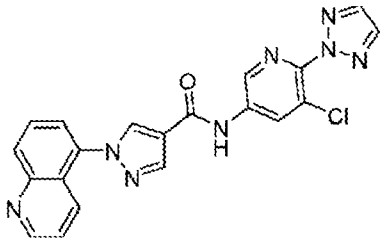


Se añadió gota a gota una solución que consistía en la 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (229 mg, 1,17 mmol) y THF (1 ml) a una solución de t-BuOK (3,2 ml, 3,2 mmol, 1 M en THF) a 0 °C. A continuación, se añadió gota a gota una solución que consistía en el 5-metil-1-(quinolin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **60d** (300 mg, 1,07 mmol) y THF (1 ml). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h antes

de templarla con agua y extraerla con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (del 30 % al 60 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con NH_3 al 0,05 %) y se liofilizó para proporcionar el compuesto **64** (153 mg, 33 %). LCMS (ESI): R_T= 4,52 min, masa calculada para $C_{21}H_{15}ClN_8O$ 430,850, m/z encontrada 431,0 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 10,66 (s, 1H), 9,14 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,71 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H).

Ejemplo 69

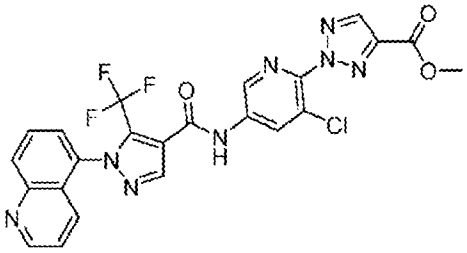
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 60**



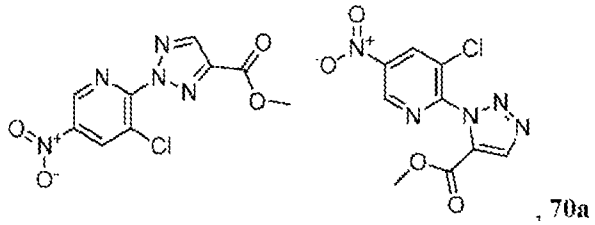
Una solución que consistía en la 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (102 mg, 0,524 mmol) y THF (1 ml) se añadió a terc-butóxido de potasio 1 M en THF (1,57 ml, 1,57 mmol) a 0 °C, a continuación se añadió una solución que consistía en 1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **61a** (140 mg, 0,524 mmol) y THF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (del 30 % al 60 % (v/v) de ACN y H_2O con NH_3 al 0,05 %) para proporcionar el compuesto **60** (104,50 mg, 49 %). LCMS (ESI): R_T= 4,01 min, masa calculada para $C_{20}H_{13}ClN_8O$ 416,823, m/z encontrada 417,0 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9,04 (dd, *J* = 1,6, 4,0 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,33-8,28 (m, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,68 (dd, *J* = 4,0, 8,4 Hz, 1H).

Ejemplo 70

2-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo, **compuesto 108**



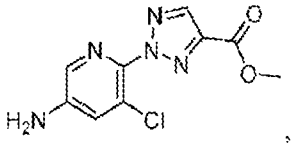
A. Mezcla de compuesto de 1-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo con 2-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo, **70a**



, **70a**

Se añadió carbonato de potasio (7249,14 mg, 52,45 mmol) a una solución de 2,3-dicloro-5-nitropiridina (7249,14 mg, 17,48 mmol) y 1h-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (2000 mg, 15,76 mmol) en MeCN (20 ml). La mezcla se hizo reaccionar a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante FFS (éter de petróleo/acetato de etilo 100:0 a éter de petróleo/acetato de etilo 40:60). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo.

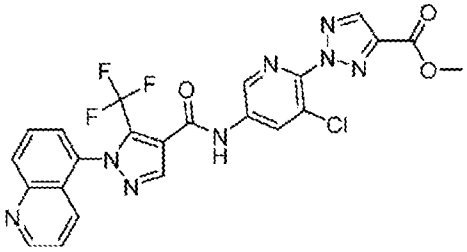
B. 2-(5-amino-3-cloropiridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo, **108b**



108b

Una mezcla de 1-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo y 2-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (2500 mg, 4,41 mmol) se añadió a una solución de Fe (1230 mg, 22,04 mmol) y NH_4Cl (1178 mg, 22,04 mmol) en THF (10 ml)/agua (5 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con EtOAc (50 ml x 2). Los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad para dar un producto bruto en forma de un sólido de color amarillo, que se purificó mediante FFS (éter de petróleo/acetato de etilo 50:50 a éter de petróleo/acetato de etilo 0:100). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,98 (s, 3 H), 4,17 (br s, 2 H), 7,17 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 7,91 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H).

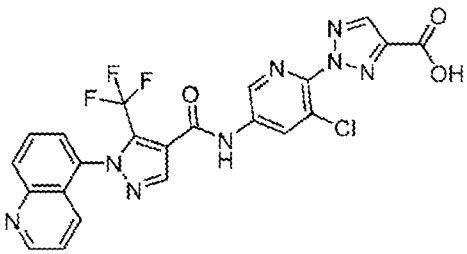
C. 2-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo, **compuesto 108**



El ácido 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (240,87 mg, 0,77 mmol), 2-(5-amino-3-cloropiridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (200 mg, 0,79 mmol), $POCl_3$ (142,24 mg, 0,93 mmol) se disolvieron en DCM (8 ml), y se añadió piridina (183,44 mg, 2,32 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h, se añadió $NaHCO_3$ sat. (30 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón, que se purificó mediante FFS (éter de petróleo/acetato de etilo 50:50 a éter de petróleo/acetato de etilo 0:100). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,90 (s, 3 H), 7,58-7,62 (m, 1 H), 7,64-7,69 (m, 1 H), 7,90-7,99 (m, 2 H), 8,32 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,71 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,87 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,05 (dd, J=3,97, 1,54 Hz, 1 H), 11,32 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z M+1: 543,2.

Ejemplo 109

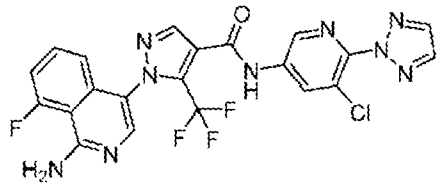
Ácido 2-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido) piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico, **compuesto 109**



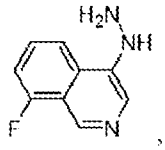
Se añadió NaOH (63,528 mg, 1,588 mmol) a una solución del 2-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo, **compuesto 108** (445 mg, 0,794 mmol) en EtOH/H_2O = 1:1 (5 ml) y se hizo reaccionar a 18 °C durante 2 h. El disolvente se concentró a presión reducida, se añadió una solución de HCl 1 M a la mezcla para ajustar el pH hasta ~5 y se formó un sólido. Se recogió el sólido para proporcionar el producto. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,58-7,62 (m, 1 H), 7,64-7,69 (m, 1 H), 7,90-7,99 (m, 2 H), 8,32 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,58 (d, J=11,47 Hz, 2 H), 8,70 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,87 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,05 (dd, J=3,97, 1,54 Hz, 1 H), 11,34 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z M+1: 542,9.

Ejemplo 110

1-(1-amino-8-fluoroisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 110**



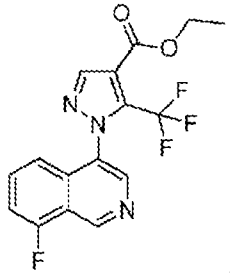
A. 8-Fluoro-4-hidrazinilisoquinolina, **110a**



, **110a**

Una mezcla de dímero de cloruro de paladio (II) (pi-cinamilo) (103,14 mg, 0,20 mmol) y N-[2-(di-1-adamantilfosfino)fenil]morfolina (184,6 mg, 0,40 mmol) en dioxano (20 ml) se purgó con argón 4 veces. La solución resultante de color amarillo claro se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 10 min. Se añadieron 4-bromo-8-fluoroisoquinolina (900 mg, 3,98 mmol) y tBuONa (765,27 mg, 7,96 mmol) a la mezcla y se purgó con argón 4 veces. La reacción resultante de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y, a continuación, se trató con hidrazina (398,63 mg, 7,96 mmol) mediante una jeringa y se purgó con argón 4 veces. A continuación, la mezcla se agitó a 55 °C en una atmósfera de argón durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto en forma de un sólido de color marrón.

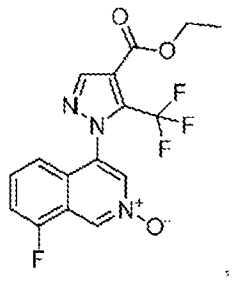
B. 1-(8-Fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **110b**



, **110b**

La 8-fluoro-4-hidrazinilisoquinolina (700 mg, 3,95 mmol) se añadió a una solución de 2-(etoximetilen)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (1423,34 mg, 5,93 mmol) en EtOH (15 ml) y se hizo reaccionar a 80 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida y, a continuación, se purificó mediante FFS (éter de petróleo/acetato de etilo 100:0 a éter de petróleo/acetato de etilo 80:20). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un aceite de color marrón. LCMS (ESI) m/z M+1: 353,9.

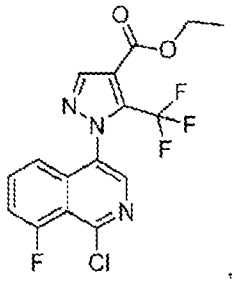
C. 2-Óxido de 4-(4-(etoxicarbonil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-8-fluoroisoquinolina, **110c**



, **110c**

Se añadió m-CPBA (700 mg, 3,95 mmol) a una solución del 1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (800 mg, 2,25 mmol) en DCM (10 ml) y se hizo reaccionar a 30 °C durante 2 h. La mezcla se añadió a 40 ml de una solución saturada de Na_2CO_3, se extrajo con 50 ml de CH_2Cl_2, la capa orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante FFS (éter de petróleo/acetato de etilo 100:0 a éter de petróleo/acetato de etilo 50:50). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 370,0.

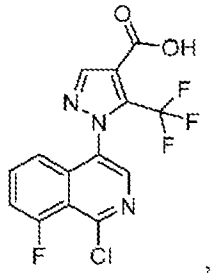
D. 1-(1-cloro-8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **110d**



, **110d**

Se añadió $POCl_3$ (5 ml) a una solución del 2-óxido de 4-(4-(etoxicarbonil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-8-fluoroisoquinolina (720 mg, 1,95 mmol) en $CHCl_3$ (15 ml) y se hizo reaccionar a 70 °C durante 2 h. La mezcla se añadió a 30 ml de solución saturada de Na_2CO_3, se extrajo con 30 ml de CH_2Cl_2, la capa orgánica se concentró a presión reducida y, a continuación, se purificó mediante FFS (éter de petróleo/acetato de etilo 100:0 a éter de petróleo/acetato de etilo 85:15). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z M+1: 388,0.

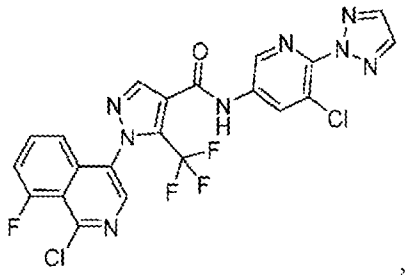
E. Ácido 1-(1-cloro-8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **110e**



, **110e**

Se añadió LiOH (70,415 mg, 2,940 mmol) a una solución de 1-(tieno[2,3-c]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (240 mg, 0,59 mmol) en THF/H_2O= 1:1 (10 ml) y se hizo reaccionar a 23 °C durante 2 h. El disolvente se concentró a presión reducida, se añadió una solución de HCl 1 M a la mezcla para ajustar el pH hasta ~5 y se añadió EtOAc (30 ml x 3) a la mezcla. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un aceite de color marrón. LCMS (ESI) m/z M+1: 359,9.

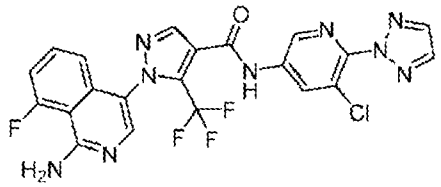
F. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-cloro-8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **110f**



, **110f**

Se disolvieron ácido 1-(1-cloro-8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (210 mg, 0,22 mmol), 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (107,93 mg, 0,55 mmol), $POCl_3$ (96,69 mg, 0,63 mmol) en DCM (5 ml) y se añadió piridina (124,7 mg, 1,58 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió $NaHCO_3$ sat. (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un aceite de color marrón. LCMS (ESI) m/z M+1: 536,9.

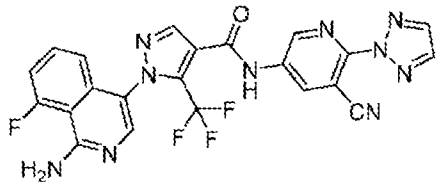
G. 1-(1-amino-8-fluoroisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 110**



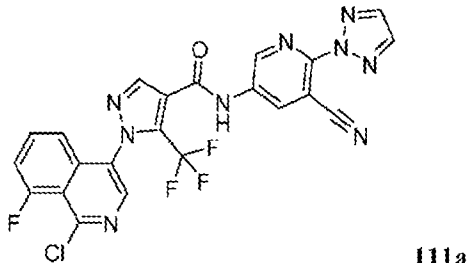
Se hizo reaccionar N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-cloro-8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (200 mg, 0,18 mmol) en $NH_3.H_2O$ (12 ml) a 80 °C durante 16 h. El disolvente se concentró a presión reducida para dar el compuesto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 77 % al 57 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 31,5 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 518,0. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,77 (d, J=8,53 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J=12,92, 7,91 Hz, 1 H), 7,81-7,91 (m, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,70 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,89 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 11,36 (s, 1 H).

Ejemplo 111

1-(1-amino-8-fluoroisoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 111**



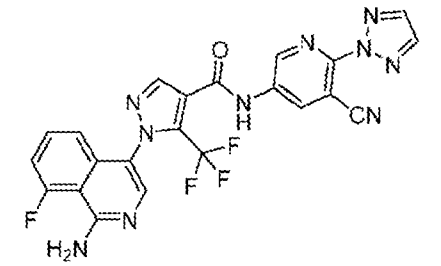
A. 1-(1-cloro-8-fluoroisoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **111a**



111a

El ácido 1-(1-cloro-8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **compuesto 110e** (230 mg, 0,588 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (109,474 mg, 0,588 mmol), $POCl_3$ (108,195 mg, 0,706 mmol) se disolvieron en DCM (5 ml), y se añadió piridina (139,537 mg, 1,764 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h, se añadió $NaHCO_3$ sat. (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color marrón, que se purificó mediante FFS (éter de petróleo/acetato de etilo 10:1 a acetato de etilo). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z M+1: 528,1

B. 1-(1-amino-8-fluoroisoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 111**

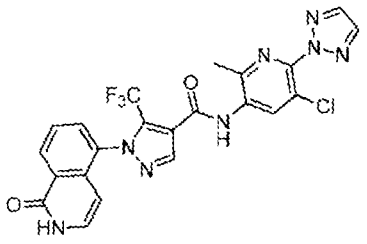


La 1-(1-cloro-8-fluoroisoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (140 mg, 0,262 mmol) en $NH_3.H_2O$ (10 ml) se agitó a 60 °C durante 2 h. El disolvente se concentró a

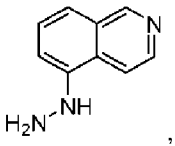
presión reducida para dar el compuesto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 83 al 53 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (50,0 mg, 37,6 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,79 (d, J=8,28 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J=12,92, 7,91 Hz, 1 H), 7,90 (td, J=8,16, 5,27 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,32 (s, 2 H), 8,64 (s, 1 H), 8,91 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 9,15 (d, J=2,26 Hz, 1 H). LCMS (ESI) m/z M+1: 508,9. 11,51 (s, 1 H).

Ejemplo 112

N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 112**



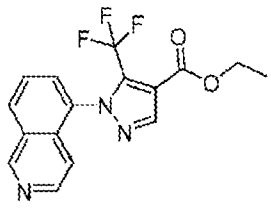
A. 5-hidrazinilisoquinolina, **112a**



, **112a**

A una solución en agitación de isoquinolin-5-amina (30 g, 208,1 mmol) en HCl concentrado (300 ml) a 0 °C se le añadió una solución de nitrito de sodio (21,5 g, 312,1 mmol) en H_2O (85 ml) por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se le añadió gota a gota una solución de cloruro de estaño (II) dihidrato (117,4 g, 520,2 mmol) disuelto en HCl concentrado (55 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se ajustó hasta un pH de 12-14 con hidróxido de sodio acuoso al 20 %. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color amarillo (27 g, 81,5 % de rendimiento).

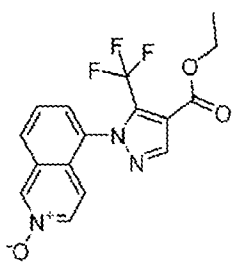
B. 1-(isoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **112b**



, **112b**

Una solución que consistía en 5-hidrazinilisoquinolina (27 g, 169,6 mmol) y 2-(etoximetilen)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (40,7 g, 169,6 mmol) en EtOH (300 ml) se agitó a 60 °C durante 3 h. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 100:0 a 70:30). El disolvente se concentró para obtener el producto del título en forma de un sólido de color amarillo (22 g, 38,7 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z M+1: 336,0.

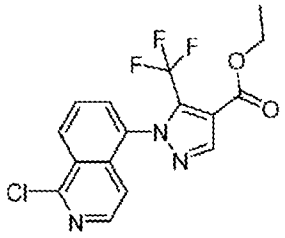
C. 2-Óxido de 5-(4-(etoxicarbonil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolina, **112c**



, **112c**

A una solución enfriada (0 °C) de 1-(isoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3 g, 8,95 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió mCPBA (4,63 g, 26,8 mmol) durante 10 min. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar durante la noche. La solución se lavó dos veces con una solución acuosa semisaturada de bisulfito de sodio (100 ml) para destruir el exceso de oxidante. A continuación, la mezcla se lavó dos veces con carbonato de potasio acuoso semisaturado (100 ml) y salmuera (100 ml). Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 20/80). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el producto del título en forma de un sólido de color amarillo (2 g, 63,6 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z M+1: 351,9.

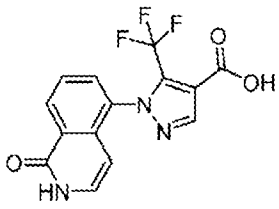
D. 1-(1-Cloroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **112d**



, **112d**

Una solución que consistía en $POCl_3$ (16,6 g, 108,2 mmol) y 2-óxido de 5-(4-(etoxicarbonil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolina (19 g, 54,1 mmol) en $CHCl_3$ (40 ml) se agitó a 60 °C durante 3 h. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo 100:0 a 70:30). El disolvente se concentró para obtener el producto del título en forma de un sólido de color amarillo (12 g, 60,0 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z M+1: 369,9

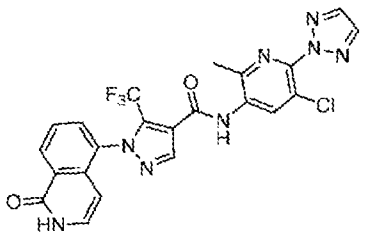
E. Ácido 1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **112e**



, **112e**

Una mezcla del 1-(1-cloroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (12 g, 32,546 mmol) en HCl concentrado (20 ml) se agitó a 120 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (11 g, 83 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z M+H: 324,1.

F. N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 112**

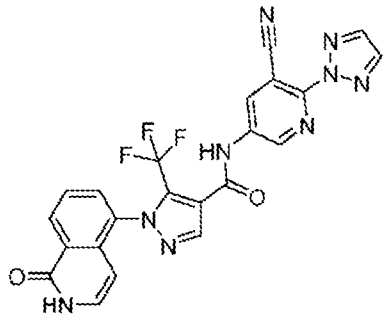


Se añadió $POCl_3$ (5,26 g, 30,3 mmol) a una solución del ácido 1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (7,0 g, 17,2 mmol), la 5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (3,96 g, 18,9 mmol) en piridina (20 ml) La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se añadieron 50 ml de $NaHCO_3$ sat. (500 ml) a la mezcla y se extrajo con CH_2Cl_2 (500 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 5 % al 60 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (5,7 g 64,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z M+1: 515,2. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,54 (s, 3 H), 5,67 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J=7,17,

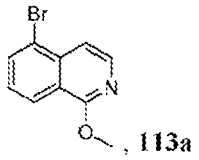
5,84 Hz, 1 H), 7,66 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J=7,61, 0,99 Hz, 1 H), 8,14-8,20 (m, 2 H), 8,43 (t, J=3,97 Hz, 2H), 8,51 (s, 1 H), 10,59 (s, 1 H), 11,61 (br d, J=5,29 Hz, 1 H).

Ejemplo 113

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 113**



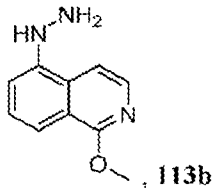
A. 5-bromo-1-metoxiisoquinolina, **113a**



113a

Se añadió yodometano (9,50 g, 66,95 mmol) a una solución de 5-bromoisoquinolin-1(2H)-ona (5 g, 22,32 mmol), Ag_2CO_3 (18,46 g, 66,95 mmol) en CH_3CN (100 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo (100 ml x 3). El filtrado se recogió y se concentró a presión reducida, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100:1 a 10:1). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar **113a** (2 g, 37,6 % de rendimiento) en forma de un aceite de color blanco.

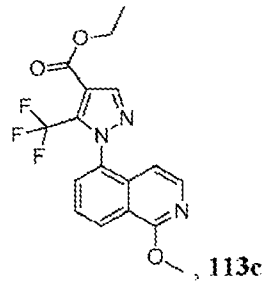
B. 5-Hidrazinil-1-metoxiisoquinolina, **113b**



113b

La mezcla de $\{Pd(cinamilo)Cl\}_2$ (217,607 mg, 0,420 mmol) y Mor-DalPhos (389,476 mg, 0,840 mmol) en dioxano (60 ml) se purgó con argón 4 veces. La solución resultante de color amarillo claro se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 10 min. Se añadieron a la mezcla el **compuesto 113a** (2 g, 8,401 mmol) y t-BuONa (1612,896 mg, 16,801 mmol), y la mezcla se purgó con argón 4 veces. La reacción resultante de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y, a continuación, se trató con hidrato de hidrazina (858,230 mg, 16,801 mmol) mediante una jeringa. La reacción se purgó con argón 4 veces. A continuación, la mezcla se agitó a 50 °C en una atmósfera de argón durante 4 h. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo (50 ml x 3). El filtrado se recogió y se concentró para proporcionar el **compuesto 113b** bruto (1,6 g) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

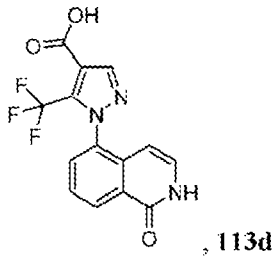
C. 1-(1-Metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **113c**



, **113c**

Una solución de la 5-hidrazinil-1-metoxiisoquinolina, **compuesto 113b** (1,6 g, 8,46 mmol), el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (3,05 g, 12,68 mmol), trietilamina (2,562 g, 25,368 mmol) en EtOH (50 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100:0 a 10:1). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el **compuesto 113c** (2,2 g, 71,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 365,9.

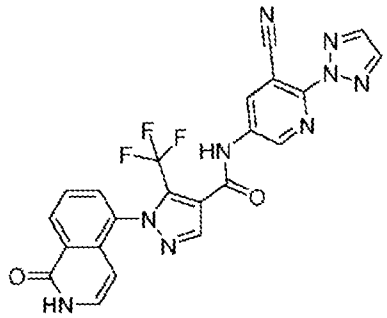
D. Ácido 1-(1-hidroxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **113d**



, **113d**

El 1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **compuesto 113c** (1 g, 2,74 mmol) se añadió a HCl (10 ml). La mezcla se agitó a 130 °C durante 3 h y se concentró a presión reducida para proporcionar el **compuesto 113d** (530 mg, 55,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color marrón, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS (ESI) m/z M+H: 323,9.

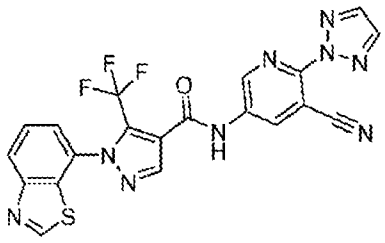
E. N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 113**



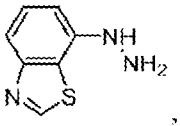
El ácido 1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **compuesto 113d** (170 mg, 0,37 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo, (69,15 mg, 0,37 mmol), piridina (0,15 ml, 1,86 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (10 ml), y se añadió oxicloruro de fósforo (0,14 ml, 1,49 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Se añadió $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 35 % al 65 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 24,6 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 491,9. RMN de ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,62 (1 H, br d, J=5,51 Hz), 11,30 (1 H, s), 9,06 (1 H, d, J=2,65 Hz), 8,85 (1 H, d, J=2,43 Hz), 8,53 (1 H, s), 8,42 (1 H, d, J=7,94 Hz), 8,29 (2 H, s), 7,89-7,98 (1 H, m), 7,66 (1 H, t, J=7,94 Hz), 7,28 (1 H, dd, J=7,28, 6,17 Hz), 5,64 (1 H, d, J=7,28 Hz).

Ejemplo 114

1-(Benzo[d]tiazol-7-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 114**



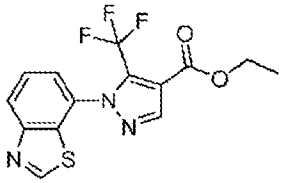
A. 7-Hyrazinilbenzo[d]tiazol, **114a**



, **114a**

Se disolvió 7-bromobenzo[d]tiazol (300 mg, 1,40 mmol), dímero de cloruro de paladio (ii) (pi-cinamilo) (36,3 mg, 0,07 mmol), N-[2-(di-1-adamantilfosfino)fenil]morfolina (64,97 mg, 0,14 mmol) y terc-butóxido de sodio (269,35 mg, 2,80 mmol) en dioxano (20 ml) en una atmósfera de N_2. Se añadió hidrato de hidrazina (140,30 mg, 2,80 mmol) y se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla combinada se filtró y el sólido se lavó con 10 ml de acetato de etilo. El disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 86,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color marrón.

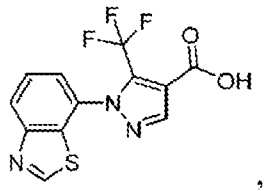
B. 1-(Benzo[d]tiazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **114b**



, **114b**

Se disolvió 7-hidrazinilbenzo[d]tiazol (200 mg, 1,21 mmol) en etanol (5 ml) y se añadió el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (436,11 mg, 1,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo, que se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 70/30) para proporcionar el compuesto del título (195 mg, 43,6 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z M+1: 342,0.

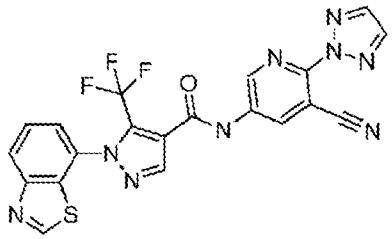
C. Ácido 1-(benzo[d]tiazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **114c**



, **114c**

El 1-(benzo[d]tiazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (195 mg, 0,53 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se añadieron agua (10 ml) e hidróxido de sodio (31,64 mg, 0,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se ajustó hasta un pH de 5 usando HCl (2 N), se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto (140 mg, 81,8 %) en forma de un sólido de color marrón. LCMS (ESI) m/z M+1: 313,9.

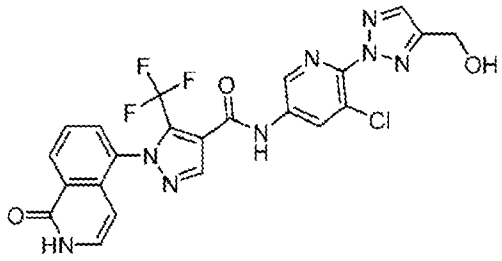
D. 1-(Benzo[d]tiazol-7-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 114**



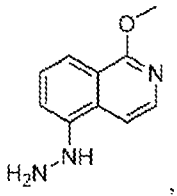
El ácido 1-(benzo[d]tiazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (140 mg, 0,37 mmol), el 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (81,71 mg, 0,44 mmol), piridina (173,59 mg, 2,20 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (10 ml), y se añadió oxicloruro de fósforo (224,33 mg, 1,46 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. Se añadió $NaHCO_3$ sat. (40 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color marrón, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 25 % al 55 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (49,0 mg, 27,8 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 481,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ = 11,52 (s, 1H), 9,00 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,78 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,37 (dd, J=1,4, 2,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 2H), 7,28 (dd, J=1,3, 4,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=2,6, 4,4 Hz, 1H).

Ejemplo 115

N-(5-cloro-6-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 115**



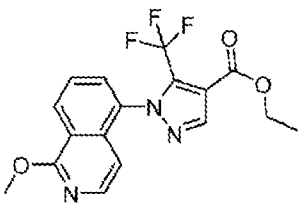
A. 5-Hidrazinil-1-metoxiisoquinolina, **115a**



, **115a**

La mezcla de $\{Pd(cinamilo)Cl\}_2$ (457 mg, 0,88 mmol) y Mor-DalPhos (818 mg, 1,76 mmol) en dioxano (50 ml) se purgó con argón 4 veces. La solución resultante de color amarillo claro se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 10 min. Se añadieron a la mezcla 5-bromo-1-metoxiisoquinolina (4,2 g, 17,6 mmol) y terc-butóxido de sodio (3,39 g, 35,3 mmol) y la mezcla se purgó con argón 4 veces. La reacción resultante de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y, a continuación, se trató con hidrato de hidrazina (1,77 g, 35,3 mmol) mediante una jeringa. A continuación, la mezcla se agitó a 50 °C en una atmósfera de argón durante 2 h. El precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo (200 ml) y se secó a presión reducida para proporcionar el producto (3,4 g).

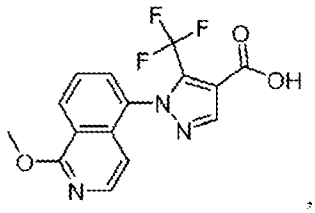
B. 1-(1-Metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **115b**



, **115b**

Una solución que consistía en el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (8,89 g, 37,0 mmol), la 5-hidrazinil-1-metoxiisoquinolina (3,4 g, 18,5 mmol) y etanol (200 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h antes de enfriarla a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida y, a continuación, se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100:0 a 70:30) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (5,4 g, 80 %).

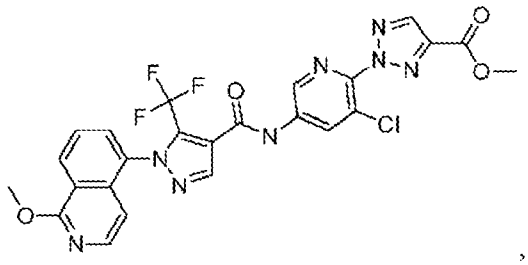
C. Ácido 1-(1-Metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **115c**



, **115c**

Se añadió hidróxido de sodio (1,15 g, 28,7 mmol) a una solución del 1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,0 g, 8,2 mmol) en THF/H_2O (2:1, 15 ml), y la mezcla se calentó a 23 °C durante 2 h. El disolvente se concentró a presión reducida, se añadió a la mezcla la solución de HCl 1 M para ajustar el pH hasta ~5, y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (2,5 g, 90.3 % de rendimiento). LC-MS: (ES, *m/z):* $[M+1]^+$ 338,0.

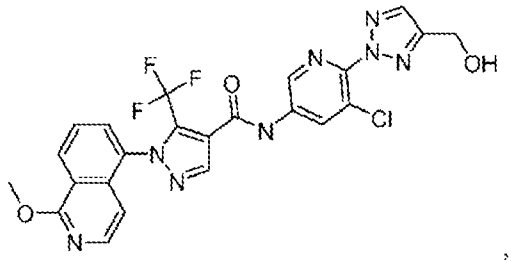
D. 2-(3-cloro-5-(1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo, **115d**



, **115d**

El ácido 1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (1000 mg, 2,97 mmol), el 2-(5-amino-3-cloropiridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (827,30 mg, 3,26 mmol), $POCl_3$ (545,58 mg, 3,56 mmol) se disolvieron en DCM (6 ml) y se añadió piridina (703,63 mg, 8,90 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió $NaHCO_3$ sat. (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color marrón, que se purificó mediante FFS (éter de petróleo/acetato de etilo 50:50 a éter de petróleo/acetato de etilo 0:100). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 573,1.

E. N-(5-cloro-6-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **115e**

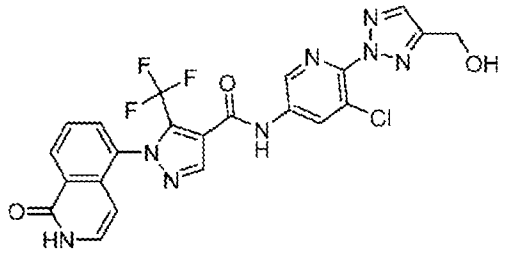


, **115e**

El 2-(3-cloro-5-(1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (250 mg, 0,38 mmol) se disolvió en THF (5 ml) a 0 °C, se añadió lentamente $LiAlH_4$ (49,85 mg, 1,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (80 ul) a la mezcla a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió NaOH (80 ul, 15 % en agua) a la mezcla a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió agua (240 ul) a la mezcla a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió

$MgSO_4$ a la mezcla y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto bruto en forma de un aceite de color marrón (200 mg, 86,8 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 545,0.

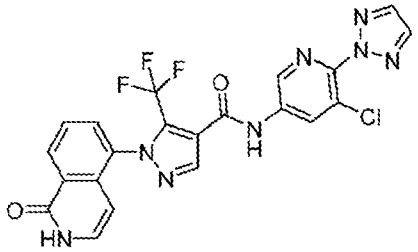
C. N-(5-cloro-6-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 115**



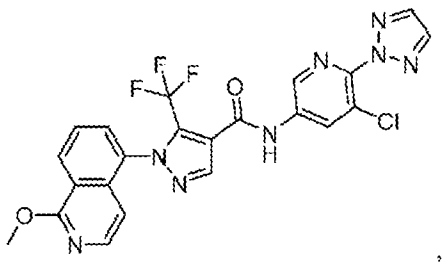
Se añadió i-PrOH (8 ml) a la N-(5-cloro-6-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (200 mg, 0,33 mmol) y HCl concentrado (4 ml), y se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color marrón, que se purificó por HPLC preparativa (del 75 % al 45 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (108 mg, 62,4 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 530,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,63 (s, 2 H), 5,63 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J=7,39, 5,84 Hz, 1 H), 7,65 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,42 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,63 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,81 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 11,22 (s, 1 H), 11,62 (br d, J=5,95 Hz, 1 H).

Ejemplo 116

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-hidroxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 116**



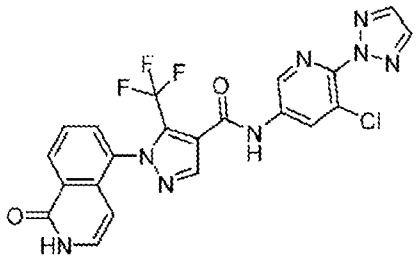
A. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **116a**



, **116a**

El ácido 1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (200 mg, 0,587 mmol), la 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (117,16 mg, 0,60 mmol), $POCl_3$ (108,05 mg, 0,71 mmol) se disolvieron en DCM (8 ml), y se añadió piridina (139,35 mg, 1,76 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h, se añadió $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color marrón, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 50 % al 20 % (v/v) CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (142 mg, 46,7 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 514,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,10 (s, 3 H), 6,56 (d, J=6,17 Hz, 1 H), 7,78-7,85 (m, 1 H), 8,06 (d, J=6,39 Hz, 1 H), 8,10 (d, J=5,95 Hz, 1 H), 8,18 (s, 2 H), 8,45 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,66 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,83 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 11,25 (s, 1 H).

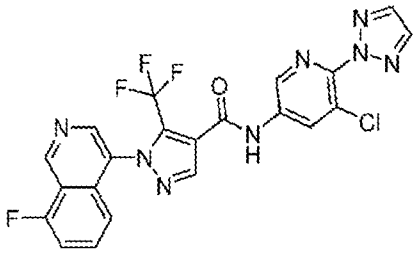
B. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-hidroxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 116**



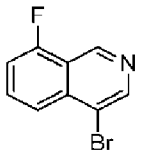
Se añadió i-PrOH (8 ml) a la N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (70 mg, 0,14 mmol) y HCl concentrado (4 ml), y se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 84 % al 54 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (47 mg, 69,4 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 500,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5,63 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J=7,17, 6,06 Hz, 1 H), 7,65 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 8,16 (s, 2 H), 8,41 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,64 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,82 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 11,25 (s, 1 H), 11,62 (br d, J=5,73 Hz, 1 H).

Ejemplo 117

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 117**



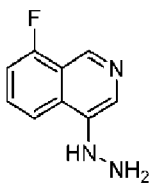
A. 4-bromo-8-fluoroisoquinolina, **117a**



117a

A una solución de 8-fluoroisoquinolina (0,5 g, 3,40 mmol) en CCl_4 (15 ml) se le añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (604,78 mg, 3,40 mmol) y (E)-3,3'-(diazeno-1,2-diil)bis(2-metilpropanonitrilo) (55,8 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo/acetato de etilo 1:0 a éter de petróleo/acetato de etilo 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,21 g, 27,1 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 225,9. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 9,44 (1 H, s), 8,78 (1 H, s), 7,93 (1 H, br d, J=8,38 Hz), 7,74 (1 H, td, J=7,94, 5,51 Hz), 7,27-7,36 (1 H, m).

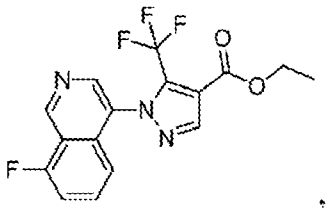
B. 8-Fluoro-4-hidrazinilisoquinolina, **117b**



117b

Se añadieron dímero de cloruro de paladio (II) (pi-cinamilo) (23,81 mg, 0,046 mmol) y 4-(2-(di((3S,SS,7S)-adamantan-1-il)fosfino)fenil)morfolina (42,62 mg, 0,092 mmol) a dioxano (8 ml), que se evacuó inmediatamente con N_2. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 durante 10 min. A continuación, se cargó con 2-metilpropan-2-olato de sodio (176,69 mg, 1,84 mmol) y 4-bromo-8-fluoroisoquinolina (210 mg, 0,92 mmol), se selló y se evacuó con N_2. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y, a continuación, se trató con hidrato de hidrazina (92,04 mg, 1,84 mmol) mediante una jeringa. La mezcla se agitó a 50 ºC en una atmósfera de N_2 durante 1,5 h, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo (260 mg). La mezcla se usó directamente en la siguiente etapa.

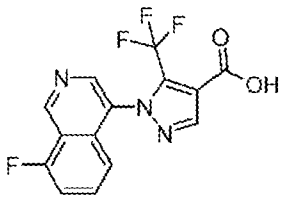
C. 1-(8-Fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **117c**



, **117c**

Una solución que consistía en el 2-(etoximetilen)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (1,762 g, 7,34 mmol), la 8-fluoro-4-hidrazinilisoquinolina (260 mg, 1,47 mmol) y etanol (10 ml) se agitó a 80 ºC durante 2 h. La solución resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo de 100/0 a 70/30) para proporcionar el compuesto del título (0,22 g, 42,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 354,0.

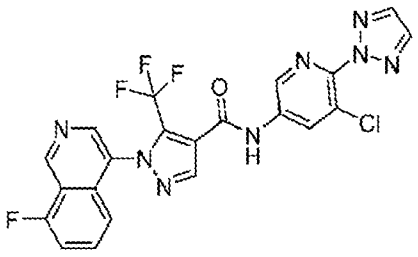
D. Ácido 1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **117d**



, **117d**

Se añadió hidróxido de sodio (37,36 mg, 0,93 mmol) a una solución del 1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (220 mg, 0,62 mmol) en THF/H_2O, 3:1 (12 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y se añadió H_2O (20 ml) a la mezcla. La mezcla se acidificó con clorhídrico 1 M hasta un pH de 5 y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$ anhidro y se filtraron. Los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en forma de un sólido de color amarillo (160 mg, 79,0 %).

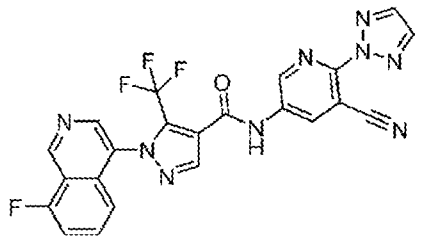
E. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 117**



El ácido 1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (80 mg, 0,25 mmol), la 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (48,12 mg, 0,25 mmol), piridina (0,10 ml, 1,23 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (10 ml), y se añadió oxicloruro de fósforo (0,090 ml, 0,98 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 h. Se añadió $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 43 % al 73 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 28,2 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 502,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,33 (1 H, s), 9,73 (1 H, s), 8,93 (1 H, s), 8,85 (1 H, d, J=1,98 Hz), 8,67 (1 H, d, J=2,21 Hz), 8,65 (1 H, s), 8,17 (2 H, s), 7,90-7,98 (1 H, m), 7,69 (1 H, dd, J=10,36, 8,38 Hz), 7,12 (1 H, d, J=8,60 Hz).

Ejemplo 118

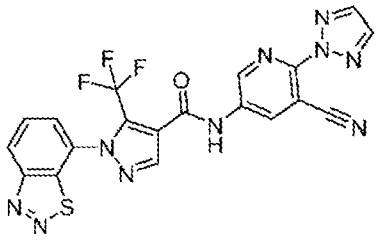
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 118**



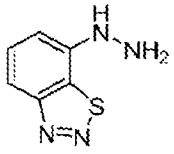
El ácido 1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (80 mg, 0,25 mmol), el 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (45,8 mg, 0,25 mmol) y piridina (0,10 ml, 1,23 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (10 ml), y se añadió oxicloruro de fósforo (0,090 ml, 0,98 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h, se añadió $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 43 % al 63 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 29,1 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 493,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,40 (1 H, s), 9,73 (1 H, s), 9,09 (1 H, d, J=2,43 Hz), 8,93 (1 H, s), 8,87 (1 H, d, J=2,43 Hz), 8,65 (1 H, s) 8,29 (2 H, s), 7,89-7,99 (1 H, m), 7,64-7,72 (1 H, m), 7,12 (1 H, d, J=8,38 Hz).

Ejemplo 119

1-(Benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 119**



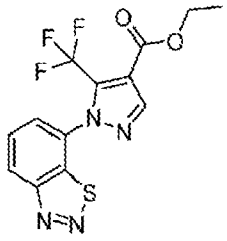
A. 7-Hidrazinilbenzo[d][1,2,3]tiadiazol, **119a**



, **119a**

A una solución en agitación de benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-amina (2 g, 13,23 mmol) en HCl (6 N, 50 ml) a -10 °C se añadió una solución de nitrito de sodio (1,37 g, 19,85 mmol) en H_2O (20 ml) a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A continuación, se enfrió a -20 °C, se añadió en porciones cloruro de estaño(ii) dihidrato (5,97 g, 26,45 mmol) a la mezcla y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se basificó con NaOH 3 M y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto (2,5 g) en forma de un sólido de color marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z M+1: 167,1.

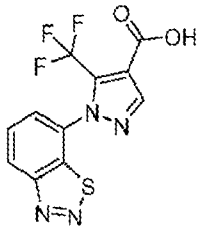
B. 1-(Benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **119b**



, **119b**

El 7-hidrazinilbenzo[d][1,2,3]tiadiazol (2,5 g, 5,71 mmol) se disolvió en etanol (30 ml), se añadió 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (3,28 g, 13,64 mmol) y se agitó a 70 °C durante 2 h antes de enfriar a temperatura ambiente. La mezcla combinada se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 85/15) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 61,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 342,9.

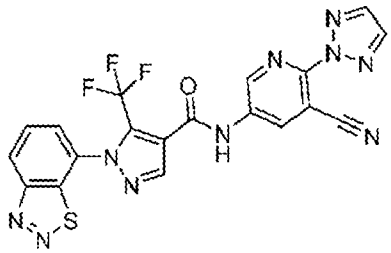
C. Ácido 1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **119c**



, **119c**

El 1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,2 g, 3,51 mmol) se disolvió en THF (8 ml) y agua (8 ml). Se añadió hidróxido de litio (251,87 mg, 10,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se ajustó hasta un pH de 5 usando HCl (2 N), se extrajo con CH_2Cl_2/MeOH (10/1, 60 ml × 5). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto (900 mg, 81,0 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 315,1.

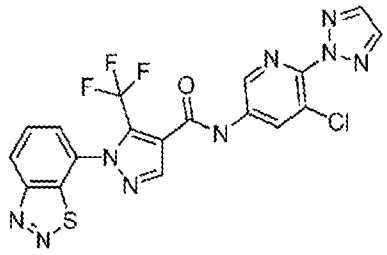
D. 1-(Benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 119**



El ácido 1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (300 mg, 0,95 mmol), el 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (229,0 mg, 1,23 mmol) y piridina (449,05 mg, 5,68 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (30 ml), y se añadió oxicloruro de fósforo (435,23, 2,84 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Se añadió $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 45 % al 75 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 43,1 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 483,0. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ= 11,47 (s, 1H), 9,08 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,99 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,85 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,15-8,10 (m, 1H), 8,06-7,99 (m, 1H).

Ejemplo 120

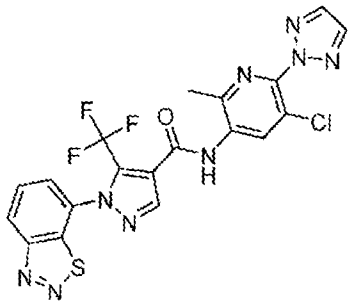
1-(Benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 120**



El ácido 1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,28 mmol), la 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (53,95 mg, 0,28 mmol) y piridina (130,9 mg, 1,66 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (10 ml), y se añadió oxicloruro de fósforo (126,87, 0,83 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Se añadió $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 45 % al 75 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 13,2 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 492,0. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ= 11,43 (s, 1H), 8,99 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,84 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,15-8,10 (m, 1H), 8,06-8,00 (m, 1H).

Ejemplo 121

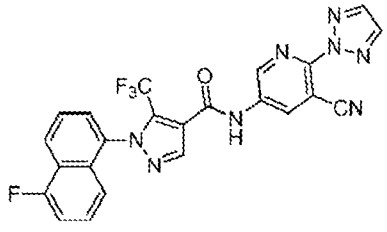
1-(Benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 121**



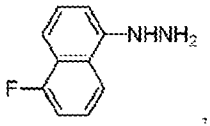
El ácido 1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (149,93 mg, 0,47 mmol), la 5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (109,09 mg, 0,52 mmol) y piridina (224,52 mg, 2,84 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (10 ml), y se añadió oxicloruro de fósforo (217,62 mg, 1,42 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Se añadió $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 45 % al 75 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (102 mg, 42,4 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 505,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ= 10,73 (s, 1H), 8,98 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,13-8,09 (m, 1H), 8,06-8,01 (m, 1H), 2,56 (s, 3H).

Ejemplo 122

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(5-fluoronaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 122**



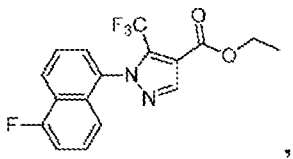
A. (5-Fluoronaftalen-1-il)hidrazina, **122a**



, **122a**

Una mezcla de $\{Pd(cinamilo)Cl\}_2$ (11,51 mg, 0,022 mmol) y Mor-DalPhos (20,60 mg, 0,044 mmol) en dioxano (80 ml) se evacuó con argón 4 veces. La solución resultante de color amarillo claro se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 10 min. Se añadieron a la mezcla 1-bromo-5-fluoronaftaleno (100 mg, 0,44 mmol) y t-BuONa (85,31 mg, 0,89 mmol) y la mezcla se purgó con argón 4 veces. La mezcla resultante de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y, a continuación, se trató con hidrato de hidrazina (45,40 mg, 0,889 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se evacuó con argón 4 veces. A continuación, la mezcla se agitó a 50 °C en atmósfera de argón durante 4 h. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo (5 ml x 3). El filtrado se recogió y se concentró para proporcionar el producto bruto (100 mg, rendimiento >100 %) en forma de un sólido de color marrón, que se usó directamente en la siguiente etapa.

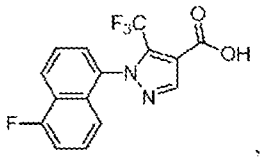
B. 1-(5-Fluoronaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **122b**



, **122b**

Una solución de la (5-fluoronaftalen-1-il)hidrazina, **122a** (100 mg, 0,57 mmol), el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (204,48 mg, 0,85 mmol), trietilamina (171,97 mg, 1,70 mmol) en EtOH (10 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 20:1 a 1:1). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar **122b** (100 mg, 46,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 352,9.

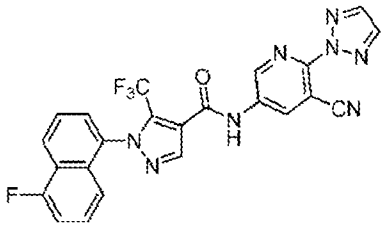
C. Ácido 1-(5-fluoronaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **122c**



, **122c**

Una solución del 1-(5-fluoronaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **122b** (100 mg, 0,27 mmol), LiOH (22,23 mg, 0,53 mmol) en MeOH (10 ml), THF (10 ml) y agua (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se añadió $KHSO_4$ al 5 % para ajustar hasta un pH de 3~4. Se añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) a la mezcla. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó con $MgSO_4$ y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **122c** (90 mg, 94,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa directamente. LCMS (ESI) m/z M+H: 324,8

D. N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(5-fluoronaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 122**

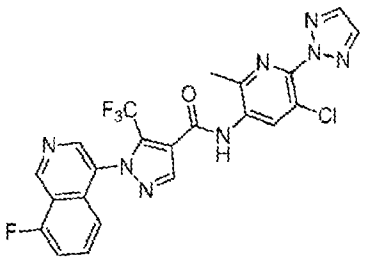


Se añadió $POCl_3$ (76,46 mg, 0,50 mmol) a una solución del ácido 1-(5-fluoronaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **122c** (90 mg, 0,25 mmol), el 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (46,42 mg, 0,25 mmol), piridina (49,30 mg, 0,62 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadieron 50 ml de agua y 50 ml de CH_2Cl_2 a la mezcla. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó con $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 47 % al 77 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (33,5 mg 26,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

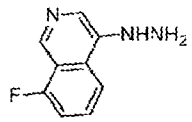
LCMS (ESI) m/z M+1: 492,9. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,08 (d, J=2.43 Hz, 1 H), 8,86 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,32 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,28 (s, 2 H), 7,90 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,74-7,83 (m, 1 H), 7,60 (td, J=8,10, 5,62 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J=10,47, 7,61 Hz, 1 H), 6,93 (d, J=8,38 Hz, 1 H).

Ejemplo 123

N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 123**



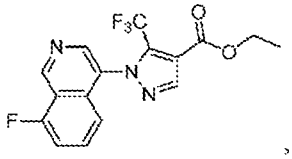
A. 8-Fluoro-4-hidrazinilisoquinolina, **123a**



, **123a**

Una mezcla de {Pd(cinamilo)Cl}$_2$ (68,76 mg, 0,13 mmol) y Mor-DalPhos (123,06 mg, 0,27 mmol) en dioxano (10 ml) se evacuó con argón 4 veces. La solución resultante de color amarillo claro se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 10 min. Se añadieron a la mezcla 4-bromo-8-fluoroisoquinolina (600 mg, 2,65 mmol) y t-BuONa (509,63 mg, 5,31 mmol) y la mezcla se purgó con argón 4 veces. La reacción resultante de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y, a continuación, se trató con hidrato de hidrazina (271,18 mg, 5,31 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se evacuó con argón 4 veces. A continuación, la mezcla se agitó a 50 °C en una atmósfera de argón durante 2 h. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo (50 ml x 3), el filtrado se recogió y se concentró para proporcionar el producto bruto **123a** (510 mg, rendimiento >100 %) en forma de un sólido de color marrón, que se usó directamente en la siguiente etapa.

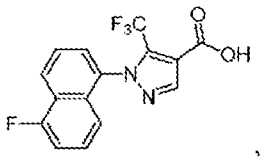
B. 1-(8-Fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **123b**



, **123b**

Una solución de la 8-fluoro-4-hidrazinilisoquinolina, **123a** (510 mg, 2,88 mmol), el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (1037,0 mg, 4,32 mmol), trietilamina (872,17 mg, 8,64 mmol) en EtOH (20 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 20:1 a 5:1). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar **123b** (510 mg, 40,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 353,9.

C. Ácido 1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **123c**

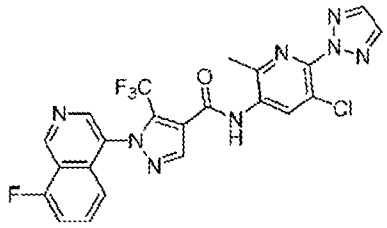


, **123c**

Una solución del 1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4carboxilato de etilo, **123b** (510 mg, 1,17 mmol), LiOH (98,21 mg, 2,34 mmol) en THF (20 ml) y agua (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla se le añadió $KHSO_4$ al 5 % para ajustar el pH a 3-4. Se añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) a la mezcla. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida

para proporcionar **123c** (420 mg) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa directamente. LCMS (ESI) m/z M+H: 325,9.

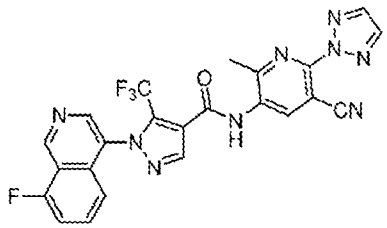
D. N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 123**



Se añadió $POCl_3$ (198,02 mg, 1,29 mmol) a una solución del ácido 1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **123c** (210 mg, 0,65 mmol), la 5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (162,44 mg, 0,78 mmol), piridina (127,69 mg, 1,61 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se añadieron 50 ml de H_2O y 50 ml de CH_2Cl_2 a la mezcla. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó con $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 37 % al 67 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (86,0 mg, 25,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z M+1: 516,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,66 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,16 (s, 2 H), 7,94 (td, J=8,10, 5,62 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J=10,36, 7,94 Hz, 1 H), 7,13 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 2,54 (s, 3 H).

Ejemplo 124

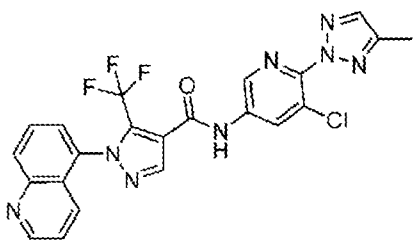
N-(5-ciano-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 124**



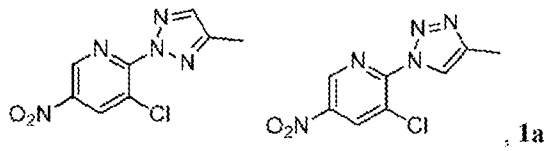
Se añadió POCh (94,27 mg, 0,62 mmol) a una solución del ácido 1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,31 mmol), el 5-amino-6-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (73,87 mg, 0,37 mmol), piridina (60,81 mg, 0,77 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se añadieron 50 ml de H_2O y 50 ml de CH_2Cl_2 a la mezcla. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 30 % al 60 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (37,6 mg 24,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z M+1: 507,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,71 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,64 (d, J=15,88 Hz, 2 H), 8,29 (s, 2 H), 7,90-7,98 (m, 1 H), 7,64-7,72 (m, 1 H), 7,13 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 2,64 (s, 3 H).

Ejemplo 125

N-(5-cloro-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **125**



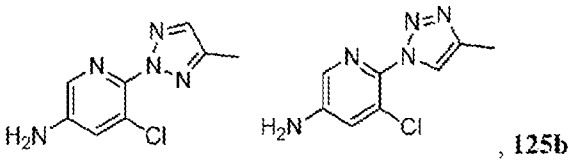
A. Mezcla de 3-cloro-2-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-nitropiridina y 3-cloro-2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-nitropiridina, **125a**



1a

Una solución de 4-metil-1H-1,2,3-triazol (500 mg, 6,02 mmol), 2,3-dicloro-5-nitropiridina (1277,42 mg, 6,62 mmol), K_2CO_3 (2491,22 mg, 18,05 mmol) en CH_3CN (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (petróleo éter/acetato de etilo de 20:1 a 1:1). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar **125a** (1,1 g, 76,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 239,7.

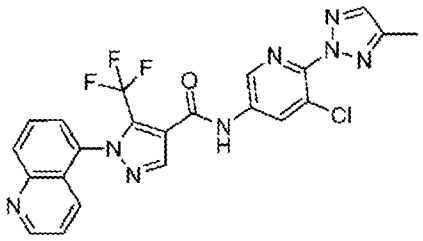
B. Mezcla de 5-cloro-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina y 5-cloro-6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-amina, **125b**



125b

Se añadió Zn (1491,96 mg, 22,95 mmol) a una solución de mezcla de 3-cloro-2-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-nitropiridina y 3-cloro-2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-nitropiridina, **125a** (1,1 g, 2,30 mmol) en NH_4Cl ac. (30 ml) y H_2O (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la suspensión se añadió $NaHCO_3$ acuoso para ajustar el pH hasta 9-10, y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La torta de filtración se lavó con CH_2Cl_2 (100 ml × 3). Los filtrados combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida para proporcionar una mezcla de 5-cloro-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina y 5-cloro-6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-amina, **125b** (1 g) en forma de un sólido de color marrón, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS (ESI) m/z M+H: 209,7

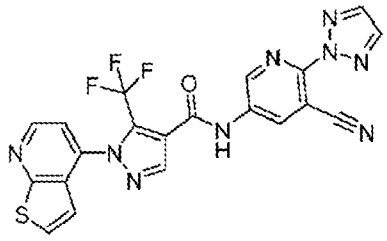
C. N-(5-cloro-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 125**



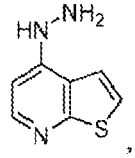
Se añadió $POCl_3$ (182,86 mg, 1,19 mmol) a una solución del compuesto **125b** (300 mg, 0,72 mmol), el ácido 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (183,19 mg, 0,60 mmol) y piridina (117,91 mg, 1,49 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadieron 50 ml de H_2O y 50 ml de CH_2Cl_2 a la mezcla. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 35 % al 65 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (208 mg, 69,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z M+1: 499,0. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,45 (s, 1 H), 9,06 (t, J=2,54 Hz, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,60-8,75 (m, 2 H), 8,33 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,88-8,03 (m, 3 H), 7,68 (d, J=2,65 Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H).

Ejemplo 126

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-b]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 126**



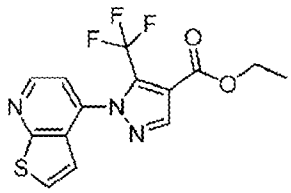
A. 4-Hidraziniltieno[2,3-b]piridina, **126a**



, **126a**

Una solución de 4-clorotieno[2,3-b]piridina (600 mg, 3,54 mmol) en hidrazina (5 ml, 98 %) se agitó a 100 °C durante la noche. El sólido se filtró y se lavó con 2 ml de agua. El sólido se recogió y se secó para proporcionar **126a** (550 mg, 88,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z M+1: 165,9.

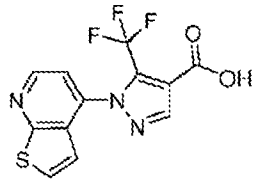
B. 1-(Tieno[2,3-b]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **126b**



, **126b**

Una solución de 4-hidraziniltieno[2,3-b]piridina (300 mg, 1,70 mmol), 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (613,23 mg, 2,55 mmol), en EtOH (5 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar **126b** (500 mg, 86,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

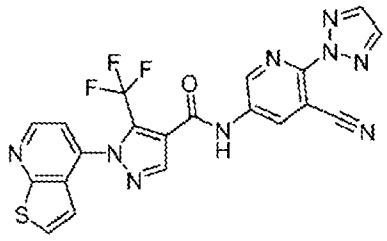
C. Ácido 1-(tieno[2,3-b]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **126c**



, **126c**

Una solución del 1-(tieno[2,3-b]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **126b** (150 mg, 0,44 mmol), LiOH (18,44 mg, 0,44 mmol) en EtOH/H_2O (2/1, 2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución de HCl 1 N para neutralizar la solución de reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). La capa orgánica separada se secó (Na_2SO_4), se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar **126c** (137 mg, producto bruto) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 313,9.

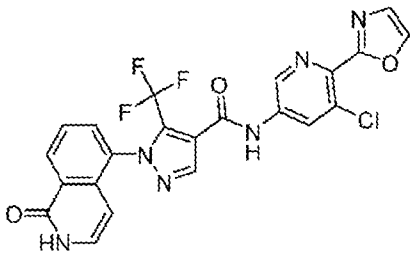
D. N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-b]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 126**



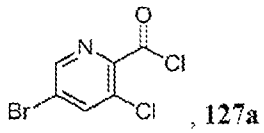
Se añadió oxicloruro de fósforo (41,66 ul, 0,45 mmol) a una solución del ácido 1-(tieno[2,3-b]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **126c** (70 mg, 0,22 mmol), el 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (62,40 mg, 0,34 mmol), piridina (180,73 ul, 2,24 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron 5 ml de H_2O a la mezcla. Se añadió $NaHCO_3$ sat. para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 7-8. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (5 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Mg_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 42 % al 72 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 46,4 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 481,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,17 (d, J=6,17 Hz, 1 H), 7,73 (d, J=5,07 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=6,17 Hz, 1 H), 8,31 (s, 2 H), 8,62 (s, 1 H), 8,84 (d, J=4,85 Hz, 1 H), 8,87 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,08 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,36 (s, 1 H).

Ejemplo 127

N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 127**



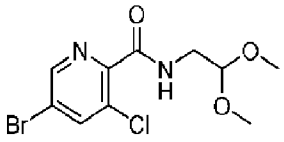
A. Cloruro de 5-bromo-3-cloropicolinoilo, **127a**



, **127a**

El ácido 5-bromo-3-cloropicolínico (15 g, 63,44 mmol) se suspendió en CH_2Cl_2 (250 ml) y se agitó a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (15 ml, 176,09 mmol) y, a continuación, se añadió DMF (gotas). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se agitó a 20 °C durante 1 h. La solución de color amarillo se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto (17 g) en forma de un sólido de color amarillo.

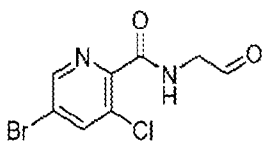
B. 5-bromo-3-cloro-N-(2,2-dimetoxietil)picolinamida, **127b**



, **127b**

El cloruro de 5-bromo-3-cloropicolinoilo (17 g, 66,69 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (250 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla de 2,2-dimetoxietanamina (14,02 g, 133,39 mmol) y TEA (13,50 g, 133,39 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h. Se añadió H_2O (300 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (300 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color marrón, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2/acetato de etilo de 100/0 a 80-20). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (16 g, 74,1 %) en forma de un sólido de color amarillo.

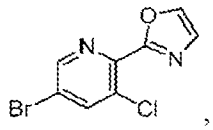
C. 5-bromo-3-cloro-N-(2-oxoetil)picolinamida, **127c**



, **127c**

A una solución de la 5-bromo-3-cloro-N-(2,2-dimetoxietil)picolinamida (16 g, 49,45 mmol) en MeCN (160 ml) se le añadió HCl 2 N (160 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se ajustó hasta un pH de 7,5 usando $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto (12 g, 87,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 278,8.

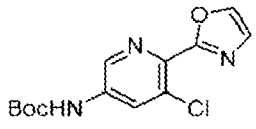
D. 2-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)oxazol, **127d**



, **127d**

La 5-bromo-3-cloro-N-(2-oxoetil)picolinamida (12 g, 43,24 mmol) se disolvió en dioxano (200 ml) y se añadió oxicloruro de fósforo (19,89 g, 129,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (800 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y, a continuación, se extrajo con EtOAc (400 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color negro. El aceite de color negro se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 70/30) para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 13,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 258,9.

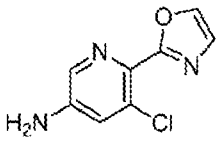
E. (5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo, **127e**



, **127e**

El 2-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)oxazol (1,5 g, 5,78 mmol) y carbamato de terc-butilo (1,35 g, 11,56 mmol) se disolvieron en dioxano (30 ml), se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (264,67 mg, 0,29 mmol), Xantphos (333,48 mg, 0,58 mmol) y carbonato de cesio (3,77 g, 11,56 mmol) y se purgaron con N_2 durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla combinada se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con EtOAc (50 ml x 3). Los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 40/60). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (970 mg, 61,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 296,1.

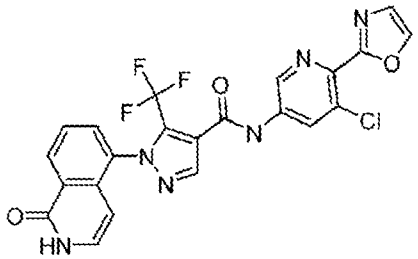
F. 5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-amina, **127f**



, **127f**

El (5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo (970 mg, 3,28 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (5 ml) y se añadió HCl/dioxano (5,4 ml, 21,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se ajustó hasta un pH de 8 usando Na_2CO_3 saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto (650 mg, 95.4 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 196,1.

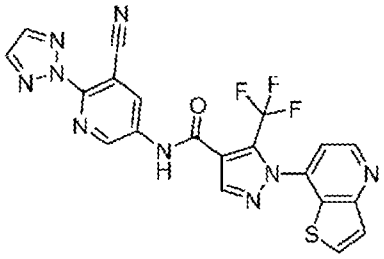
G. N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamid, **compuesto 127**



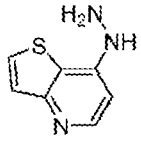
El ácido 1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (876,66 mg, 2,25 mmol), la 5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-amina (400 mg, 2,05 mmol) y piridina (970,52 mg, 12,27 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (40 ml), y se añadió oxicloruro de fósforo (940,66 mg, 6,14 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h, se le añadió $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 34 % al 54 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (240 mg, 23,2 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 500,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ= 11,64 (br d, J=5,3 Hz, 1H), 11,29 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,63-8,53 (m, 2H), 8,44 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,95 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,67 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,30 (t, J=6.6 Hz, 1H), 5,66 (d, J=7,3 Hz, 1H).

Ejemplo 128

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 128**



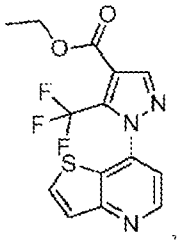
A. 7-Hidraziniltieno[3,2-b]piridina, **128a**



, **128a**

Se hizo reaccionar 7-clorotieno[3,2-b]piridina (180 mg, 1,06 mmol) en $NH_2NH_2.H_2O$ (7 ml) a 26 °C durante 16 h. La mezcla se extrajo con 20 × 3 ml de CH_2Cl_2, el disolvente se concentró a presión reducida para dar el compuesto deseado.

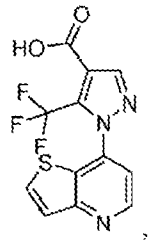
B. 1-(Tieno[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **128b**



, **128b**

La 7-hidraziniltieno[3,2-b]piridina (90 mg, 0,55 mmol) se añadió a una solución del 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (196,25 mg, 0,82 mmol) en EtOH (5 ml) y se hizo reaccionar a 80 °C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida y, a continuación, se purificó mediante FFS (éter de petróleo/acetato de etilo 100:0 a éter de petróleo/acetato de etilo 60:40). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un aceite de color marrón. LCMS (ESI) m/z M+1: 342,2.

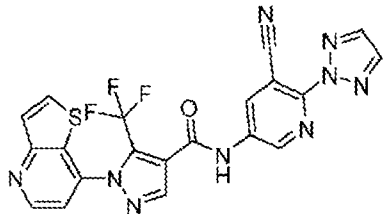
C. Ácido 1-(tieno[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **compuesto 128c**



, **128c**

Se añadió NaOH (25,23 mg, 0,63 mmol) a una solución del 1-(tieno [3,2-b] piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (75 mg, 0,21 mmol) en EtOH/H20, 1:1 (3 ml) y se hizo reaccionar a 28 °C durante 2 h. El disolvente se concentró a presión reducida para dar el compuesto deseado. LCMS (ESI) m/z M+1: 314,2

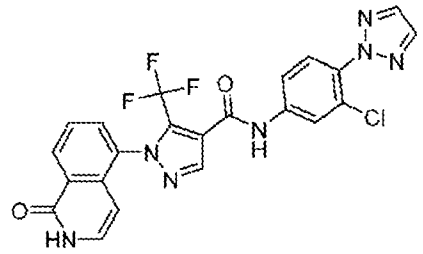
D. N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 128**



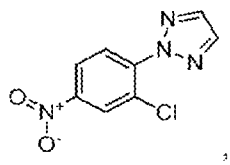
El ácido 1-(tieno[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (65 mg, 0,19 mmol), el 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (42,76 mg, 0,23 mmol), $POCl_3$ (35,21 mg, 0,23 mmol) se disolvieron en DCM (2 ml) y se añadió piridina (45,41 mg, 0,57 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h, se añadió NH_4Cl sat. (20 ml), y se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 73 % al 43 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 49,7 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 481,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,67 (br d, J=4,63 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=5,51 Hz, 1 H), 8,21-8,38 (m, 1 H), 8,23-8,37 (m, 2 H), 8,74 (s, 1 H), 8,87-8,96 (m, 2 H), 9,14 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 11,66 (s, 1 H).

Ejemplo 129

N-(3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 129**



A. 2-(2-cloro-4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol, **129a**

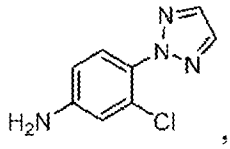


, **129a**

Se añadieron 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (3 g, 17,09 mmol), 1H-1,2,3-triazol (1,30 g, 18,80 mmol) y carbonato de potasio (3,54 g, 25,63 mmol) a DMF (50 ml) y se agitó a 55 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo. Se añadió NH_4Cl sat. (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y

los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo, que se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 60/40) para proporcionar el compuesto del título (1,9 g, 49,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,49 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,28 (dd, J=2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,93 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H).

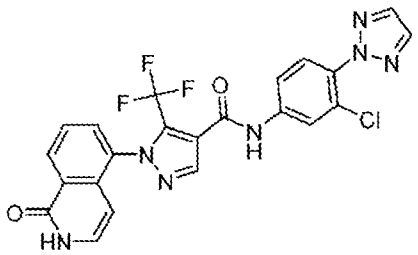
B. 3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina, **129b**



, **129b**

El 2-(2-cloro-4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol (1,9 g, 8,46 mmol) se disolvió en THF (20 ml), se añadieron Fe (2,83 g, 50,76 mmol), NH_4Cl (2,72 g, 50,76 mmol) y H_2O (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con EtOAc (30 ml x 3). Los filtrados se concentraron hasta sequedad para dar el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo, que se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 70/30). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar (1,5 g, 89,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 194,8.

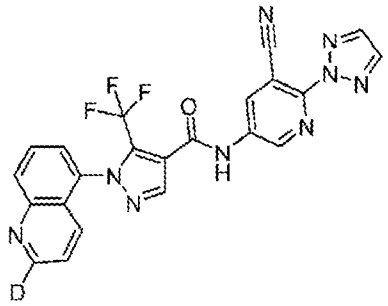
C. N-(3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **129**



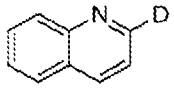
El ácido 1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (300 mg, 0,77 mmol), la 3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina (182,95 mg, 0,92 mmol) y piridina (608,89 mg, 7,70 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (15 ml), y se añadió oxicloruro de fósforo (354,09 mg, 2,31 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h, se añadió $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 40 % al 40 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (135 mg, 34,8 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 499,9. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ= 11,64 (br d, J=5,5 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,44 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,94 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=2,1, 8,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,67 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,30 (t, J=6,6 Hz, 1H), 5,67 (d, J=7,1 Hz, 1H).

Ejemplo 130

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-D-quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 130**



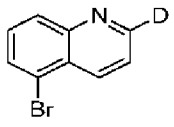
A. 2-D-quinolina, **130a**



, **130a**

Una solución de ácido quinolin-2-carboxílico (1,5 g, 8,66 mmol), carbonato de plata (I) (238,85 mg, 0,87 mmol) y deuteróxido (9 ml) en DMSO (45 ml) se agitó a 140 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto en forma de un aceite incoloro, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo 100:0 a éter de petróleo/acetato de etilo 0: 100), para proporcionar el compuesto del título (0,88 g, 78,049 %) en forma de un aceite incoloro.

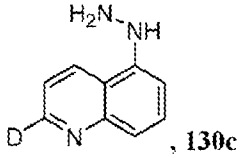
B. 5-bromo-2D-quinolina, **130b**



, **130b**

Se añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (1,203 g, 6,76 mmol) a una solución de 2-D-quinolina (0,88 g, 6,76 mmol) en H_2SO_4 concentrado (15 ml). La mezcla de reacción se vertió en 75 ml de hielo picado, el pH se ajustó hasta 9,0 usando NH_3 acuoso concentrado, a continuación se extrajo la suspensión alcalina con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1,0 M, después con agua, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo de 100:0 a 0:100) para proporcionar un producto de pureza relativamente alta, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 10 % al 40 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con hidróxido de amoniaco al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (390 mg, 27,6 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,70 (1 H, d, J=8,78 Hz), 8,18 (1 H, d, J=8,53 Hz), 8,09 (1 H, d, J=7,53 Hz), 7,77-7,87 (2 H, m).

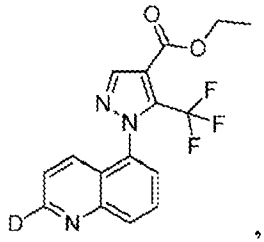
C. 2-D-5-Hidrazinilquinolina, **130c**



, **130c**

Se añadieron dímero de cloruro de paladio (II) (pi-cinamilo) (24,78 mg, 0,048 mmol) y 4-(2-(di((3S,SS,7S)-adamantan-1-il)fosfino)fenil)morfolina (44,35 mg, 0,096 mmol) a dioxano (10 ml) y se purgó inmediatamente con N_2. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 durante 10 min y, a continuación, se cargó con 2-metilpropan-2-olato de sodio (183,88 mg, 1,91 mmol) y 5-bromo-2-D-quinolina (200 mg, 0,96 mmol). El recipiente de reacción se selló y se purgó con N_2. La reacción resultante de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y, a continuación, se trató con hidrato de hidrazina (95,78 mg, 1,91 mmol) mediante una jeringa. La reacción se agitó a 50 °C en una atmósfera de N_2 durante 1,5 h. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo (140 mg, 91,4 %), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

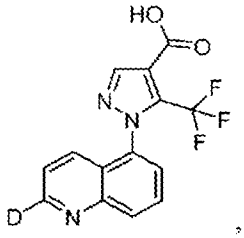
D. 1-(2-D-quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **130d**



, **130d**

Una solución que consistía en 2-(etoximetilen)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (1,05 g, 4,37 mmol), 2-D-5-hidrazinilquinolina (140 mg, 0,87 mmol) y etanol (10 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h. La solución resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo de 100/0 a 50/50) para proporcionar el compuesto del título (0,26 g, 87,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 336,9.

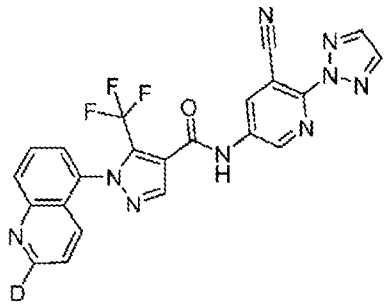
E. Ácido 1-(2-Dquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **130e**



, **130e**

Se añadió hidróxido de sodio (45,96 mg, 1,15 mmol) a una solución del 1-(2-D-quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (260 mg, 0,77 mmol) en THF/H_2O 3:1 (12 ml). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16 h, el disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió H_2O (20 ml) a la mezcla. La mezcla se acidificó con clorhídrico 1 M hasta un pH de 5 y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$ anhidro y se filtraron. Los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (200 mg, 84,695 %).

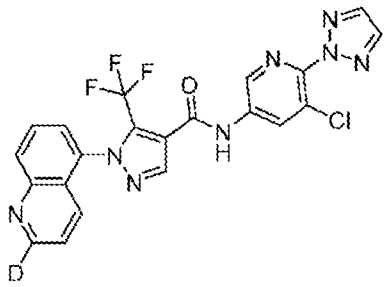
F. N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-D-quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 130**



El ácido 1-(2-D-quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,32 mmol), el 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (60,40 mg, 0,32 mmol) y piridina (0,13 ml, 1,62 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (10 ml), y se añadió oxicloruro de fósforo (0,12 ml, 1,30 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h, se añadió $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml × 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 21 % al 51 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 28,8 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 477,0. RMN de ^1H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 12,20 (1 H, s), 9,93 (1 H, d, J=2,51 Hz), 9,71 (1 H, d, J=2,51 Hz), 9,43 (1 H, s), 9,12-9,18 (3 H, m), 8,73-8,84 (2 H, m), 8,42-8,53 (2 H, m).

Ejemplo 131

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-Dquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 131**

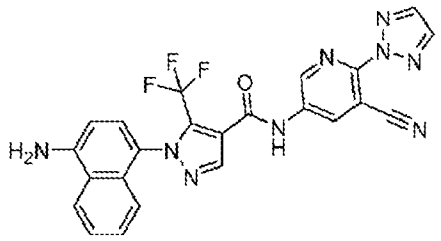


El ácido 1-(2-D-quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (240,00 mg, 0,78 mmol), la 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (152,31 mg, 0,78 mmol) y piridina (0,31 ml, 3,89 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (10 ml), y se añadió oxicloruro de fósforo (0,285 ml, 3,12 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h, se añadió $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 25 % al 55 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (183 mg, 48,4 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 485,9. RMN de 1H (400 MHz,

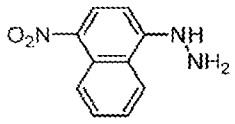
DMSO-d6) δ ppm 11,40 (1 H, s), 8,91 (1 H, d, J=2,01 Hz), 8,72 (1 H, d, J=2,01 Hz), 8,66 (1 H, s), 8,36 (1 H, d, J=8,28 Hz), 8,21 (2 H, s), 7,93-8,05 (2 H, m), 7,64-7,74 (2 H, m).

Ejemplo 132

1-(4-Aminonaftalen-1-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 132**



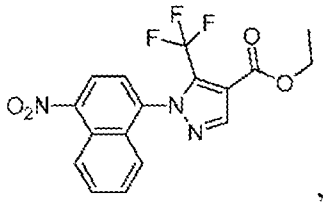
A. (4-Nitronaftalen-1-il)hidrazina, **132a**



, **132a**

A una solución de 1-fluoro-4-nitronaftaleno (670 mg, 3,51 mmol) en iPrOH (20 ml) se le añadió $N_2H_4.H_2O$ (460 mg, 9,19 mmol) y se calentó hasta 60 °C durante 2 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, el sólido se recogió, se lavó con H_2O (5 ml) y EtOH (5 ml) y, a continuación, se secó al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color amarillento (500 mg, 70,2 %).

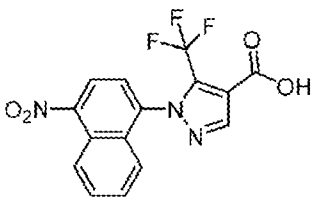
B. 1-(4-Nitronaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **132b**



, **132b**

Una solución que consistía en 2-(etoximetilen)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (827,39 mg, 3,445 mmol), (4-nitronaftalen-1-il)hidrazina (500 mg, 2,461 mmol) y etanol (30 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. La solución resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo de 100/0 a 0/100) para proporcionar el compuesto del título (0,8 g, 85,7 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 380,0.

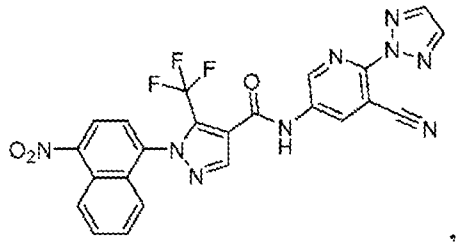
C. Ácido 1-(4-nitronaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **132c**



, **132c**

Se añadió hidróxido de sodio (126,54 mg, 3,16 mmol) a una solución del 1-(4-nitronaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (800 mg, 2,11 mmol) en THF/H_2O 1:1 (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, el disolvente se concentró a presión reducida y se añadió H_2O (20 ml) a la mezcla. La mezcla se acidificó con clorhídrico 1 M hasta un pH de 5 y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (630 mg, 85,0 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 352,0.

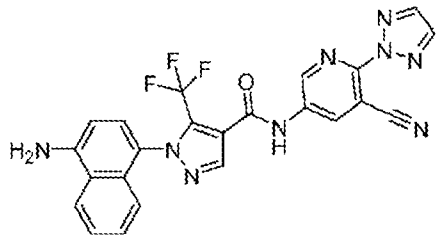
D. N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(4-nitronaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 132d**



, **132d**

El ácido 1-(4-nitronaftaleno-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (400 mg, 1,14 mmol), el 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (212,02 mg, 1,14 mmol) y piridina (0,46 ml, 5,69 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (20 ml), y se añadió oxicloruro de fósforo (0,42 ml, 4,56 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h, se añadió $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo de 100/0 a 0/100) para proporcionar el compuesto del título (0,41 g, 61,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 520,1.

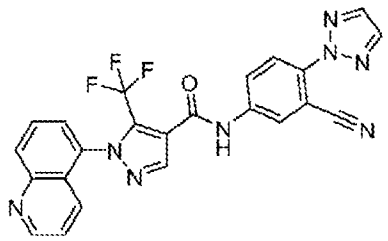
E. 1-(4-Aminonaftalen-1-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 132**



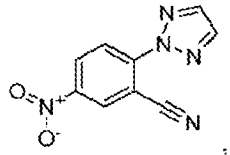
Se añadieron Fe (196,27 mg, 3,52 mmol) y NH_4Cl (188,0 mg, 3,52 mmol) a la mezcla del N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(4-nitronaftalen-1-il)-5(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (410 mg, 0,70 mmol) en THF (20 ml), H_2O (10 ml), MeOH (10 ml). La reacción se agitó a 70 °C durante 2 h, se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con EtOAc (20 ml x 2). Los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad para dar un sólido bruto de color marrón, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 35 % al 65 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (220 mg, 63,4 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 490,0. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,39 (1 H, s), 9,10 (1 H, d, J=2,20 Hz), 8,88 (1 H, d, J=2,43 Hz), 8,49 (1 H, s) 8,30 (2 H, s), 8,15-8,24 (1 H, m), 7,44-7,53 (2 H, m), 7,40 (1 H, d, J=7,94 Hz), 6,86-6,93 (1 H, m), 6,78 (1 H, d, J=8,16 Hz).

Ejemplo 133

N-(3-ciano-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 133**



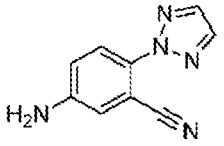
A. 5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo, **133a**



, **133a**

Se añadieron 2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (500 mg, 3,01 mmol), 1H-1,2,3-triazol (228,68 mg, 3,31 mmol) y carbonato de potasio (832,02 mg, 6,02 mmol) a MeCN (10 ml) y se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido bruto de color amarillo, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo/acetato de etilo de 100:0 a 70:30) para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 92,6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,72 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,55 (dd, J=2,4, 9,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J=9,3 Hz, 1H), 8,03 (s, 2H).

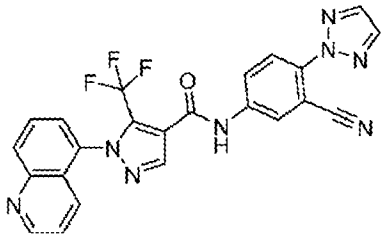
B. 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo, **133b**



133b

El 5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo (600 mg, 2,79 mmol) se disolvió en THF (10 ml), y se añadieron Fe (1,25 g, 22,31 mmol), NH_4Cl (1,19 g, 22,31 mmol) y H_2O (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h, se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con EtOAc (20 ml×3). Los filtrados se concentraron hasta sequedad para dar el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo, que se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (440 mg, 82,1 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 186,1. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8,08 (s, 2H), 7,57 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J=2,6 Hz, 1H), 6,94 (dd, J=2,6, 8,8 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H).

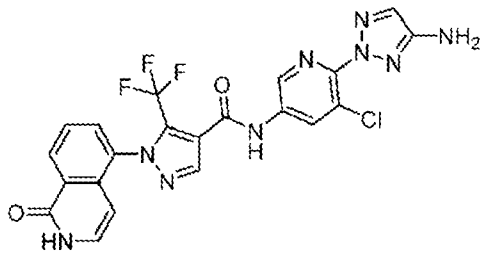
C. N-(3-ciano-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 133**



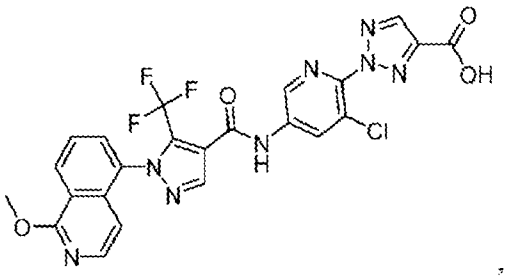
El 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo (110,98 mg, 0,58 mmol), el ácido 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (120 mg, 0,39 mmol) y piridina (45,7 mg, 0,58 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (10 ml), y se añadió oxicloruro de fósforo (88,58 mg, 0,58 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h, se añadió $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 35 % al 65 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (87 mg, 47,8 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 474,9. RMN de ^{1} H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,22 (s, 1H), 9,11 (dd, J=1,9, 3,9 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,44 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,37 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,26-8,21 (m, 1H), 8,17-8,11 (m, 1H), 8,05-7,98 (m, 1H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H).

Ejemplo 134

N-(6-(4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 134**



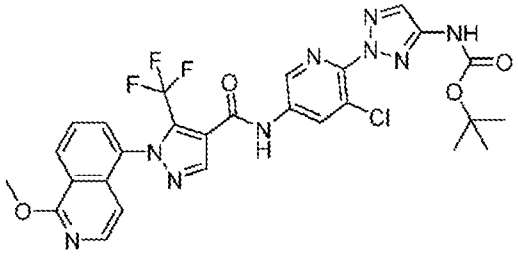
A. Ácido 2-(3-cloro-5-(1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico, **134a**



, **134a**

Se añadió NaOH (72,62 mg, 1,82 mmol) a una solución del 2-(3-cloro-5-(1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (600 mg, 0,91 mmol) en THF/H_2O 1:1 (10 ml) y se hizo reaccionar a 23 °C durante 2 h. El disolvente se concentró a presión reducida, se añadió una solución de HCl 1 M a la mezcla para ajustar el pH hasta 5 y se formó un sólido. Se recogió el sólido para proporcionar el producto. LCMS (ESI) m/z M+1: 530,9.

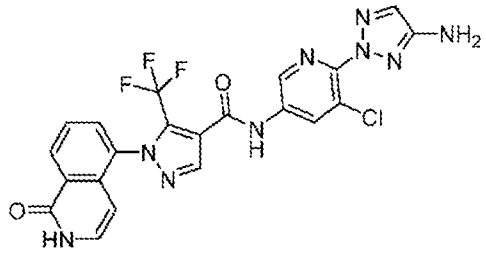
B. (2-(3-cloro-5-(1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il)carbamato de terc-butilo, **134b**



, **134b**

A una solución del ácido 2-(3-cloro-5-(1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (500 mg, 0,82 mmol) en t-BuOH (10 ml) se le añadieron DPPA (271,3 mg, 0,99 mmol) y TEA (249,4 ul, 2,47 mmol) en una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 80 °C durante la noche, se añadió $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 2:1 a éter de petróleo/acetato de etilo 1:2). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 630,0.

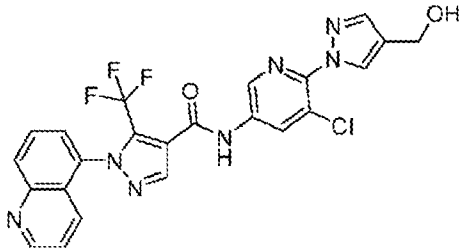
C. N-(6-(4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 134**



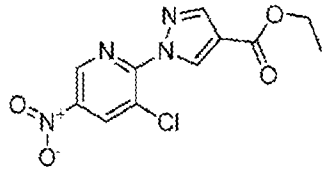
Al (2-(3-cloro-5-(1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5- (trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il)carbamato de terc-butilo (180 mg, 0,27 mmol) y HCl concentrado (2 ml) se añadió i-PrOH (4 ml), se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color marrón, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 72 al 42 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con hidróxido de amoniaco al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (64 mg, 44,3 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 515,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5,47 (s, 2 H), 5,64 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,65 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 7,92 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,42 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,56 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,77 (d, J=2,21 Hz, 1 H).

Ejemplo 135

N-(3-ciano-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 135**



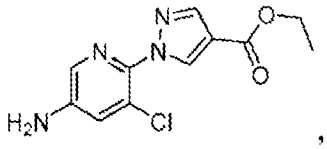
A. 1-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **135a**



, **135a**

Se añadieron 2,3-dicloro-5-nitropiridina (500 mg, 2,59 mmol), 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (435,7 mg, 3,11 mmol) y carbonato de cesio (1,01 g, 3,11 mmol) a MeCN (10 ml) y se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo/acetato de etilo de 100:0 a 70:30) para proporcionar el compuesto del título (650 mg, 84,6 %) en forma de un sólido de color amarillo.

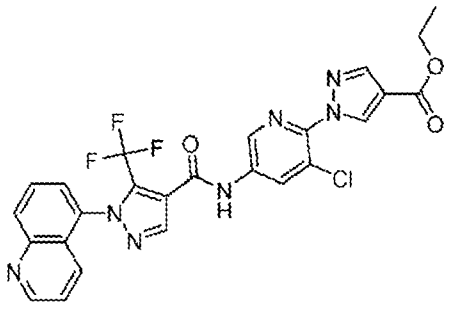
B. 1-(5-amino-3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **135b**



, **135b**

El 1-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (650 mg, 2,19 mmol) se disolvió en THF (10 ml), y se añadieron Fe (856,5 mg, 15,34 mmol), NH_4Cl (820,4 mg, 15,34 mmol) y H_2O (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con EtOAc (20 ml x 3). Los filtrados se concentraron hasta sequedad para dar el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo, que se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 70/30). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (440 mg, 64,5 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 267,1.

C. 1-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **135c**

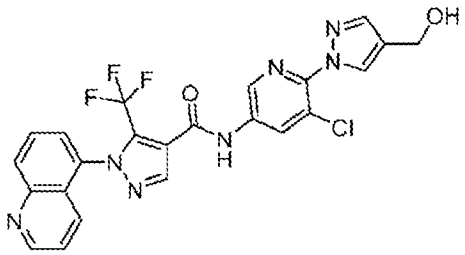


, **135c**

El 1-(5-amino-3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (293,93 mg, 0,94 mmol), el ácido 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (220 mg, 0,71 mmol) y piridina (83,77 mg, 1,06 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (20 ml), y se añadió oxicloruro de fósforo (162,39, 1,06 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 h. Se añadió $NaHCO_3$ sat. (40 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo, que se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 0/100). Se

recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo (120 mg, 22,9 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 556,2.

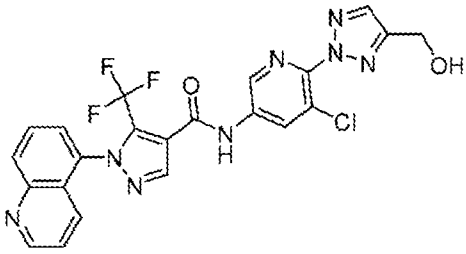
D. N-(5-cloro-6-(4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **135**



El 1-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (120 mg, 0,20 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y se agitó a 0 °C, se añadió en porciones hidruro de aluminio (III) y litio (68,24 mg, 1,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 1 h. Se añadió H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 22 % al 52 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 33,6 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 513,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 11,56 (br s, 1H), 9,08 (br s, 1H), 8,91 (br s, 1H), 8,73 (br s, 1H), 8,63 (br s, 1H), 8,35 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,96 (br dd, J=6,9, 18,2 Hz, 2H), 7,81-7,62 (m, 3H), 4,43 (br s, 2H).

Ejemplo 136

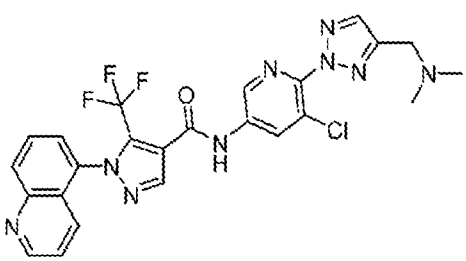
N-(5-cloro-6-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 136**



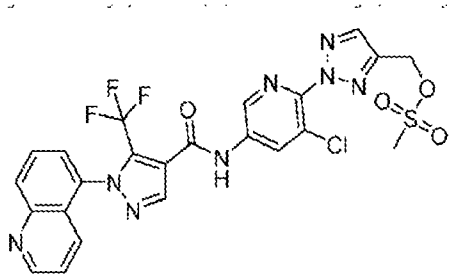
El 2-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (86 mg, 0,079 mmol) se disolvió en THF (5 ml) a 0 °C, se añadió en porciones $LiAlH_4$ (84 mg, 2,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 18 h, a continuación se añadió H_2O (10 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 76 % al 46 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (17,3 mg, 5,0 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 514,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,63 (s, 2 H), 7,69-7,83 (m, 2 H), 7,94-8,09 (m, 3 H), 8,37 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,63-8,73 (m, 2 H), 8,91 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,11 (dd, J=3,97, 1,54 Hz, 1 H), 11,51 (s, 1 H).

Ejemplo 137

N-(5-cloro-6-(4-((dimetilamino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 137**



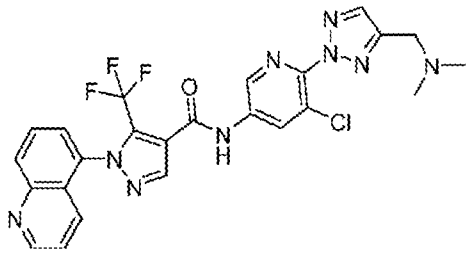
A. Metanosulfonato de (2-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il)metilo, **137a**



, **137a**

La N-(5-cloro-6-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (420 mg, 0,79 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió trietilamina (239,84 mg, 2,37 mmol), después se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (135,75 mg, 1,19 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se concentró, se secó y se usó directamente en la siguiente etapa.

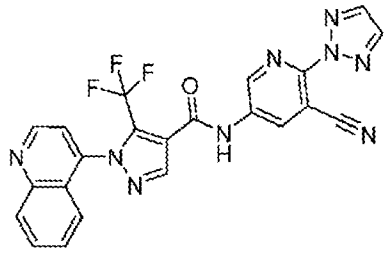
B. N-(5-cloro-6-(4-((dimetilamino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 137**



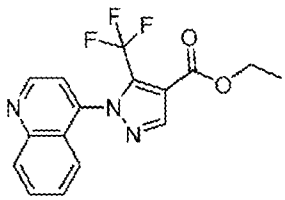
Al metanosulfonato de (2-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il)metilo (250 mg, 0,40 mmol) se le añadió Me_2NH en THF (1 M) (20 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 84 % al 54 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (201 mg 92,7 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 514,9. RMN de ^1H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2,99 (s, 6 H), 4,64 (s, 2 H), 8,17-8,26 (m, 3 H), 8,33-8,41 (m, 1 H), 8,48-8,60 (m, 2 H), 8,62-8,74 (m, 1 H), 8,77 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,88 (br s, 1 H), 9,29-9,48 (m, 1 H).

Ejemplo 138

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 138**



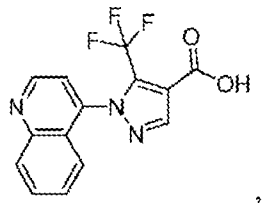
A. 1-(quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **138a**



, **138a**

Una solución de 4-hidrazinilquinolina, **60c** (300 mg, 1,89 mmol), 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (543,15 mg, 2,26 mmol), en EtOH (5 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo desde 100/0 hasta 50/50). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (130 mg, 20,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 335,9.

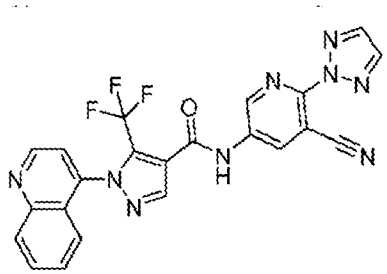
B. Ácido 1-(quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **138b**



, **138b**

Una solución del 1-(quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **138a**(130 mg, 0,61 mmol), LiOH (16,27 mg, 0,39 mmol) en EtOH/H_2O (2/1, 2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió una solución de HCl 1N para neutralizar la solución de reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). La capa orgánica separada se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se concentró para proporcionar el ácido 1-(quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **138b** (119 mg) en forma de un sólido de color amarillo.. LCMS (ESI) m/z M+1: 308,0.

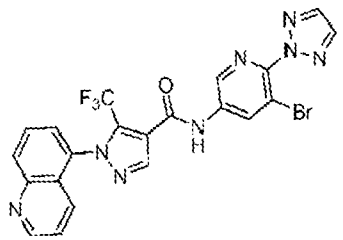
C. N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 138**



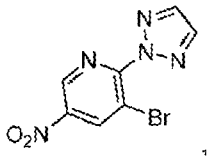
Se añadió oxicloruro de fósforo (39,44 ul, 0,42 mmol) a una solución del ácido 1-(quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **138b** (67,35 mg, 0,21 mmol), el 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (59,08 mg, 0,32 mmol), piridina (171,12 ul, 2,12 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadieron 5 ml de H_2O a la mezcla. $NaHCO_3$ sat. para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 7-8. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (5 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Mg_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 40 % al 70 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (57 mg, 56,4 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 475,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,33 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,77 (t, J=7,61 Hz, 1 H), 7,91-7,98 (m, 2 H), 8,26 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,32 (s, 2 H), 8,71 (s, 1 H), 8,91 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,13 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,19 (d, J=4,41 Hz, 1 H), 11,47 (s, 1 H).

Ejemplo 139

N-(5-bromo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 139**



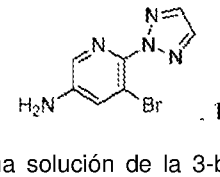
A. 3-bromo-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina, **139a**



139a

Una solución de 3-bromo-2-cloro-5-nitropiridina (1 g, 4,21 mmol), 1H-1,2,3-triazol (582 mg, 8,42 mmol), K_2CO_3 (1,74 g, 12,64 mmol) en CH_3CN (30 ml) se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo)/acetato de etilo de 20:1 a 1:1). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar 3-bromo-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina, **139a** (520 mg, 45,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 272,1.

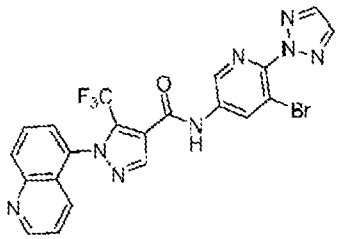
B. 5-bromo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **139b**



139b

Se añadió Fe (323,50 mg, 5,78 mmol) a una solución de la 3-bromo-5-nitro-2- (2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina, **139a** (520 mg, 1,93 mmol) y NH_4Cl (515,10 mg, 9,63 mmol) en MeOH (20 ml), THF (20 ml) y H_2O (10 ml). La mezcla se agitó a 80 ºC durante 1 h y, a continuación, se añadió $NaHCO_3$ acuoso a la suspensión para ajustar la mezcla hasta un pH de 9-10. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la torta de filtración se lavó con CH_2Cl_2 (100 ml x 3). Los filtrados combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1b (310 mg, 67,1 %) en forma de un sólido de color marrón, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS (ESI) m/z M+H: 242,1

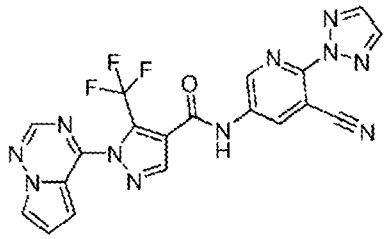
C. N-(5-bromo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 139**



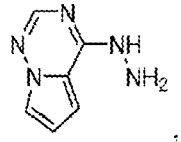
Se añadió $POCl_3$ (232,263 mg, 1,515 mmol) a una solución de la 5-bromo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, la 5-bromo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **139b** (200 mg, 0,83 mmol), el ácido 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (232,69 mg, 0,76 mmol), piridina (149,77 mg, 1,89 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h y, a continuación, se añadieron 50 ml de H_2O y 50 ml de CH_2Cl_2 a la mezcla. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó con $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 35 % al 65 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %). Las fracciones deseadas se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (86,8 mg, 20,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z M+1: 528,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,45 (s, 1H), 9,01-9,12 (m, 1 H), 8,89-8,99 (m, 1 H), 8,78-8,86 (m, 1 H), 8,64-8,72 (m, 1 H), 8,29-8,38 (m, 1 H), 8,15 (s, 2 H), 7,90-8,02 (m, 2 H), 7,69 (d, J=3,09 Hz, 2H).

Ejemplo 140

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 140**



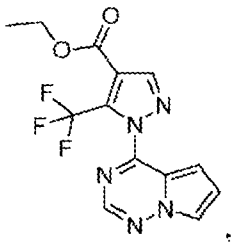
A. 4-Hidrazinilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina, **140a**



, **140a**

Se disolvió 4-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (200 mg, 1,302 mmol) en hidrato de hidrazina (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (200 mg, 100 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

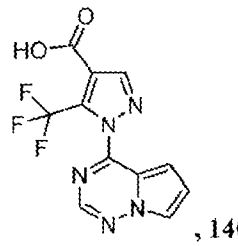
B. 1-(Pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **140b**



, **140b**

La 4-hidrazinilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (200 mg, 1,34 mmol) se disolvió en etanol (10 ml), y se añadió el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (483,08 mg, 2,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h, se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un sólido de color blanco, que se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 60/40) para producir el compuesto del título (200 mg, 43,4 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z M+1: 326,0.

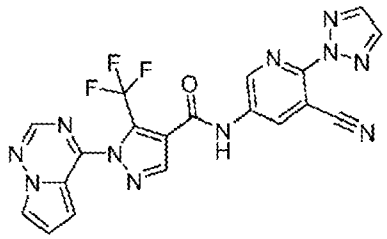
C. Ácido 1-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **140c**



, **140c**

El 1-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (200 mg, 0,58 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y agua (10 ml). Se añadió hidróxido de sodio (46,51 mg, 1,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h, se ajustó hasta un pH de 5 usando HCl (2 N), se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto (130 mg, 73,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 298,0.

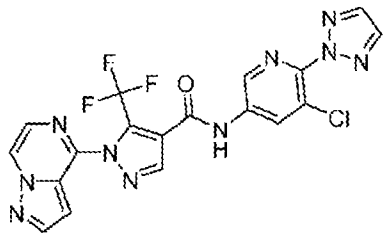
D. N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 140**



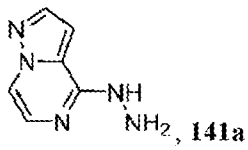
El ácido 1-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (130 mg, 0,43 mmol), el 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (95,57 mg, 0,51 mmol), piridina (203,04 mg, 2,57 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (10 ml), y se añadió oxicloruro de fósforo (262,38, 1,71 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h, se añadió $NaHCO_3$ sat. (30 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 35 % al 65 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (87,1 mg, 43,5 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 465,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ = 11,52 (s, 1H), 9,00 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,78 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,37 (dd, J=1,4, 2,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 2H), 7,28 (dd, J=1,3, 4,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=2,6, 4,4 Hz, 1H).

Ejemplo 141

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 141**

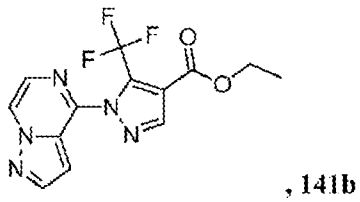


A. 4-Hidrazinilpirazolo[1,5-a]pirazina, **141a**



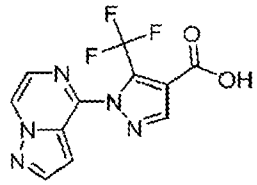
Se disolvió 4-cloropirazolo[1,5-a]pirazina (300 mg, 1,95 mmol) en hidrato de hidrazina (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (300 mg, 100 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

B. 1-(Pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **141b**



La 4-hidrazinilpirazolo[1,5-a]pirazina (300 mg, 2,01 mmol) se disolvió en etanol (10 ml), y se añadió 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (966,16 mg, 4,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h y, a continuación, se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo, que se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 60/40) para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 61,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 326,0.

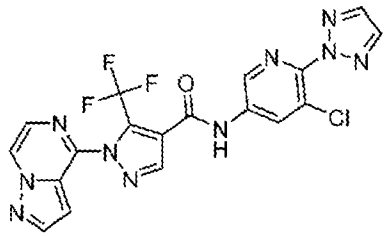
C. Ácido 1-(pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **141c**



, **141c**

El 1-(pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 1,23 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y agua (10 ml). Se añadió hidróxido de sodio (98,4 mg, 2,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h y, a continuación, se ajustó hasta un pH de 5 usando HCl (2 N). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un compuesto del título bruto (400 mg, 89,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 298,2.

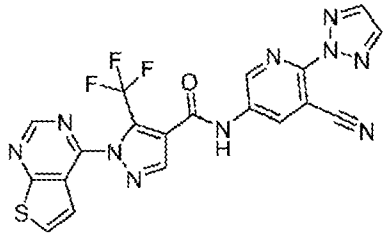
D. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 141**



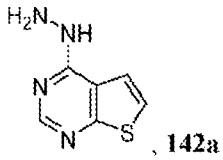
El ácido 1-(pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (250 mg, 0,69 mmol), la 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (161,0 mg, 0,82 mmol), piridina (325,52 mg, 4,12 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (10 ml), y se añadió oxicloruro de fósforo (420,67, 2,74 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h y, a continuación, se añadió NaHCOs sat. (50 ml) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante HPLC preparativa (45 % al 75 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (22,4 mg, 6,6 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 474,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,42 (s, 1 H), 9,05 (dd, J=4,85, 0,88 Hz, 1 H), 8,81 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,37 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,17 (s, 2 H), 7,96 (d, J=4,63 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J=2,32, 0,77 Hz, 1H).

Ejemplo 142

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 142**



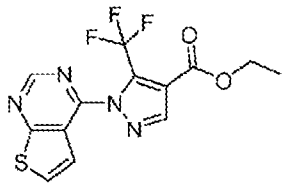
A. 4-Hidraziniltieno[2,3-d]pirimidina, **142a**



, **142a**

Una solución de 4-clorotieno[2,3-d]pirimidina (450 mg, 2,64 mmol) en hidrazina (5 ml, 98 %) se agitó a 80 °C durante 2 h. El sólido se filtró y se lavó con 2 ml de agua. El sólido se recogió y se secó para proporcionar 4-hidraziniltieno[2,3-d]pirimidina, **142a**(400 mg, 91,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z M+1: 166,9.

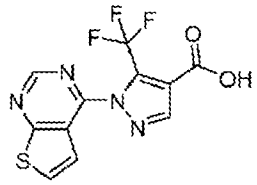
B. 1-(Tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **142b**



, **142b**

Una solución de la 4-hidraziniltieno[2,3-d]pirimidina, **142a** (400 mg, 2,41 mmol), el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (1040 mg, 4,33 mmol), en EtOH (5 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 70/30). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **142b** (700 mg, 85,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 343,1.

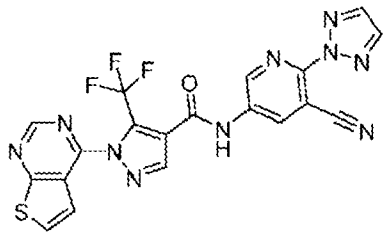
C. Ácido 1-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **142c**



, **142c**

Una solución del 1-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **142b** (120 mg, 0,35 mmol), LiOH.H_2O (22,07 mg, 0,53 mmol) en EtOH /H_2O (2/1, 3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución de HCl 1 N para neutralizar la solución de reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La capa orgánica separada se secó (Na_2SO_4), se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar **142c** (90 mg, 81,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 314,9.

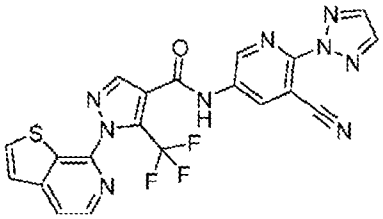
D. N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 142**



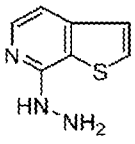
Se añadió oxicloruro de fósforo (53,39 ul, 0,57 mmol) a una solución del ácido 1-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **142c** (90 mg, 0,29 mmol), el 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (58,65 mg, 0,32 mmol), piridina (231,64 ul, 2,86 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se añadieron 5 ml de H_2O a la mezcla y se añadió $NaHCO_3$ sat. para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 7-8. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (5 ml × 3), los extractos orgánicos combinados se secaron con Mg_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 36 % al 66 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 27,9 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 482,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,78 (d, J=6,17 Hz, 1 H), 8,24 (d, J=6,17 Hz, 1 H), 8,32 (s, 2 H), 8,65 (s, 1 H), 8,85 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,07 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 11,52 (s, 1 H).

Ejemplo 143

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-c]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 143**



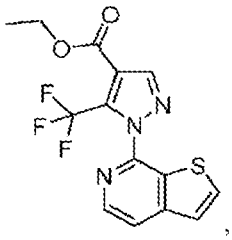
A. 7-hidraziniltieno[2,3-c]piridina, **143a**



, **143a**

Se agitó 7-clorotieno[2,3-c]piridina (300 mg, 1,06 mmol) en $NH_2NH_2.H_2O$ (5 ml) a 26 °C durante 16 h. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (20 × 3 ml). El disolvente se concentró a presión reducida para dar el compuesto deseado, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

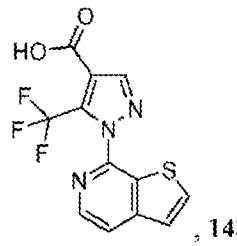
B. 1-(Tieno[2,3-c]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **143b**



, **143b**

La 7-hidraziniltieno[2,3-c]piridina (200 mg, 1,21 mmol) se añadió a una solución del 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (436,11 mg, 1,82 mmol) en EtOH (5 ml) y se hizo reaccionar a 80 °C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida y, a continuación, se purificó mediante FFS (éter de petróleo/acetato de etilo 100:0 a éter de petróleo/acetato de etilo 60:40). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentró el disolvente a presión reducida para dar el producto como un aceite marrón. LCMS (ESI) m/z M+1: 341,9.

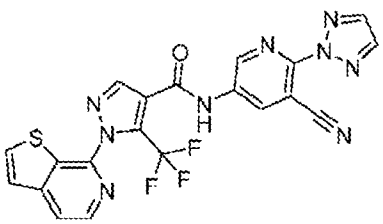
C. Ácido 1-(tieno[2,3-c]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **143c**



, **143c**

Se añadió NaOH (20,56 mg, 0,51 mmol) a una solución del 1-(tieno[2,3-c]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (120 mg, 0,34 mmol) en EtOH/H_2O, 1:1 (5 ml) y se hizo reaccionar a 28 °C durante 2 h. El disolvente se concentró a presión reducida para dar el compuesto deseado. LCMS (ESI) m/z M+1: 313,9.

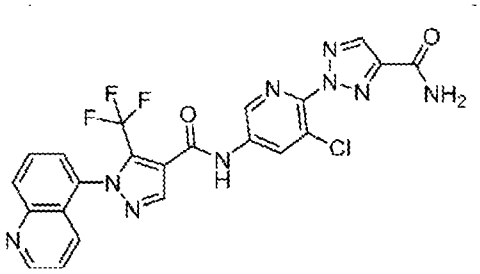
D. N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-c]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 143**



El ácido 1-(tieno[2,3-c]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (70 mg, 0,22 mmol), el 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (50 mg, 0,27 mmol), $POCl_3$ (41,18 mg, 0,27 mmol) se disolvieron en DCM (2 ml), y se añadió piridina (53,11 mg, 0,67 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h y, a continuación, se añadió NH_4Cl sat. (20 ml) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 54 % al 27 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 49,7 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 482,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,73 (d, J=5,29 Hz, 1 H), 8,09 (d, J=5,29 Hz, 1 H), 8,25-8,35 (m, 3 H), 8,49 (d, J=5,29 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,83 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,05 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,50 (s, 1 H).

Ejemplo 144

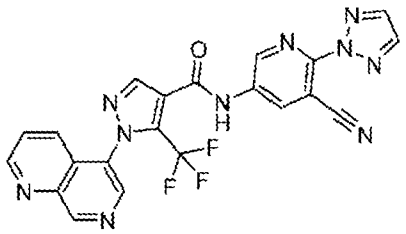
2-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, **compuesto 144**



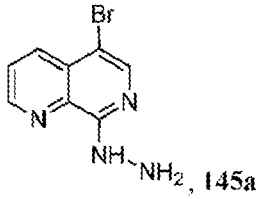
El ácido 2-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (80 mg, 0,15 mmol), NH_4Cl (23,23 mg, 0,43 mmol) y HATU (82,56 mg, 0,22 mmol) se disolvieron en DMF (4 ml), y se añadió DIEA (93,54 mg, 0,72 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h, se añadió NH_4Cl sat. (20 ml), y se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 66 % al 36 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (44 mg, 47,5 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 529,2. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,74-7,87 (m, 3 H), 8,00-8,10 (m, 2 H), 8,15 (br s, 1 H), 8,42 (d, J=8,53 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,73-8,81 (m, 2 H), 9,01 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 9,16 (dd, J=4,27, 1,51 Hz, 1 H), 11,64 (s, 1 H).

Ejemplo 145

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1,7-naftiridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 145**



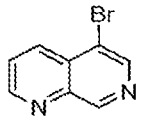
A. 5-bromo-8-hidrazinil-1,7-naftiridina, **145a**



145a

Se disolvió 5-bromo-8-cloro-1,7-naftiridina (800 mg, 3,29 mmol) en hidrato de hidrazina (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (785 mg, 100 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

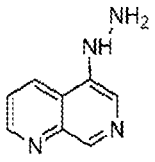
B. 5-bromo-1,7-naftiridina, **145b**



, **145b**

La 5-bromo-8-hidrazinil-1,7-naftiridina (785 mg, 3,29 mmol) se disolvió en agua (10 ml) y ácido acético (30 ml). Se añadió sulfato de cobre (II) (524,48 mg, 3,29 mmol) y se agitó a 70 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó, se añadió $NH_3.H_2O$ al 30 % (50 ml) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo, que se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 85/15) para proporcionar el compuesto del título (420 mg, 59,9 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 208,8.

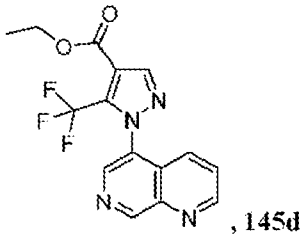
C. 5-Hidrazinil-1,7-naftiridina, **145c**



, **145c**

Se disolvió 5-bromo-1,7-naftiridina (340 mg, 1,63 mmol), dímero de cloruro de paladio (ii) (pi-cinamilo) (42,13 mg, 0,081 mmol), N-[2-(di-1-adamantilfosfino)fenil]morfolina (75,41 mg, 0,16 mmol) y terc-butóxido de sodio (624,56 mg, 6,51 mmol) en dioxano (10 ml) en una atmósfera de N_2. Se añadió hidrato de hidrazina (162,84 mg, 3,25 mmol) y se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con 10 ml de CH_2Cl_2. El disolvente se repartió entre H_2O (10 ml) y CH_2Cl_2 (50 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto (260 mg, 99,8 %) en forma de un sólido de color marrón. LCMS (ESI) m/z M+1: 161,1.

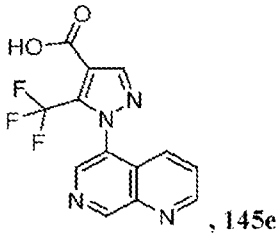
D. 1-(1,7-naftiridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **145d**



, **145d**

La 5-hidrazinil-1,7-naftiridina (260 mg, 1,62 mmol) se disolvió en etanol (10 ml), y se añadió 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (467,8 mg, 1,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo, que se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 50/50) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 17,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 337,0.

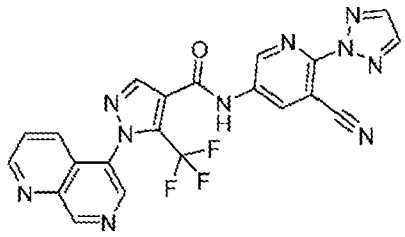
E. Ácido 1-(1,7-naftiridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **145e**



, **145e**

El 1-(1,7-naftiridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (100 mg, 0,27 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y agua (10 ml). Se añadió hidróxido de litio (64,1 mg, 2,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se ajustó hasta un pH de 5 usando HCl (2 N), se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto (75 mg, 90,9 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 309,0.

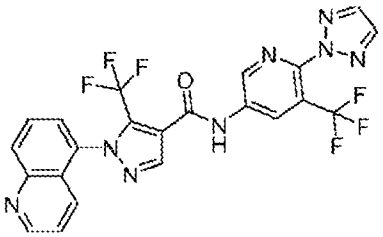
F. N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1,7-naftiridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 145**



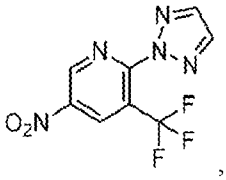
El ácido 1-(1,7-naftiridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (75 mg, 0,24 mmol), el 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (54,36 mg, 0,29 mmol), piridina (115,49 mg, 1,46 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (10 ml), y se añadió oxicloruro de fósforo (149,25 mg, 0,97 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h, se añadió $NaHCO_3$ sat. (30 ml) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 22 % al 52 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 30,2 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 477,0. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,50 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,22 (dd, J=1,5, 4,2 Hz, 1H), 9,14 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,90 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 7,94 (dd, J=4,2, 8,6 Hz, 1H), 7,87-7,82 (m, 1H).

Ejemplo 146

N-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 146**



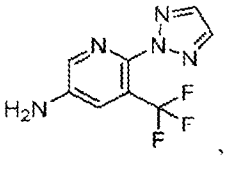
A. 5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-3-(trifluorometil)piridina, **146a**



, **146a**

A una solución del 3-cloro-4-fluoronitrobenceno (1,2 g, 6,84 mmol) y 2H-1,2,3-triazol (0,567 g, 8,20 mmol) en DMA anhidro (5 ml) se le añadió K_2CO_3 (1,89 g, 13,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo (10 ml × 3). El filtrado se concentró hasta sequedad para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 0/100). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina, **146a** (600 mg, 65,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,37 (s, 2 H), 9,16 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 9,68 (d, J=2,21 Hz, 1 H).

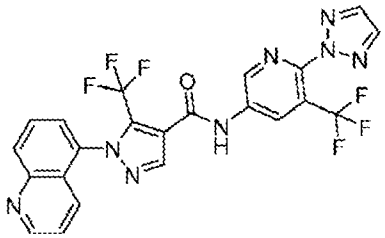
B. 6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina, **146b**



, **146b**

A una solución de la 5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-3-(trifluorometil)piridina (550 mg, 1,78 mmol) en MeOH/THF/H_2O (5 ml/10 ml/5 ml) se le añadió hierro (593 mg, 10,61 mmol) y cloruro de amonio (568 mg, 10,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h, se añadió NaHCOs sat. a la mezcla para ajustar el pH hasta 7-9. La reacción se filtró y el disolvente orgánico se concentró. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (10 ml x 3). La capa orgánica separada se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se concentró para dar un producto bruto en forma de un sólido. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 0/100). Se recogieron las fracciones y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar 6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina de etilo, **146b** (400 mg, 82,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z M+1: 230,0; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,38 (s, 2 H), 7,43 (d, J = 2,43 Hz, 1 H), 8,04 (s, 2 H), 8,08 (d, J = 2,43 Hz, 1 H).

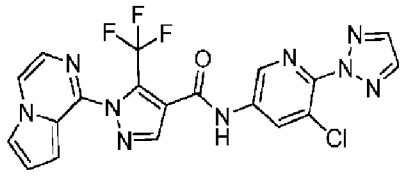
C. N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 146**



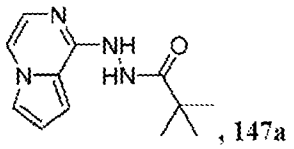
Se añadió oxicloruro de fósforo (75,85 ul, 0,39 mmol) a una solución del ácido 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **3b** (100 mg, 0,33 mmol), la 6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (89,51 mg, 0,39 mmol), piridina (263,26 ul, 3,26 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadieron 5 ml de H_2O a la mezcla y se añadió NaHCOs sat. para ajustar el pH de la mezcla de reacción hasta 7-8. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (5 ml × 3), los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 42 % al 72 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 70,9 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 518,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,62-7,66 (m, 1 H), 7,68-7,72 (m, 1 H), 7,94-8,02 (m, 2 H), 8,22 (s, 2 H), 8,35 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,91 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 9,08 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 11,45 (s, 1 H)..

Ejemplo 147

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 147**



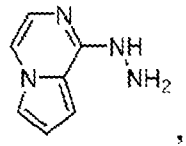
A. N'-(Pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pivalohidrazida, **147a**



, 147a

La mezcla de 1-cloropirrolo[1,2-a]pirazina (200 mg, 1,31 mmol) y pivalohidrazida (346,47 mg, 2,62 mmol) en MeCN (20 ml) se agitó a 80 °C durante 24 h. El disolvente se eliminó para dar el producto bruto, el producto bruto se purificó mediante FCC (éter de petróleo/acetato de etilo de 100:0 a 70:30). El disolvente se concentró para obtener el producto bruto (200 mg, 61,5 %).

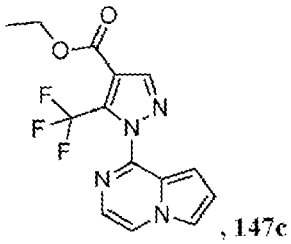
B. 1-Hidrazinilpirrolo[1,2-a]pirazina, **147b**



, **147b**

La mezcla de la N'-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)pivalohidrazida (0,18 g, 0,73 mmol) y HCl en dioxano (1 ml) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (133,85 mg, 100 %).

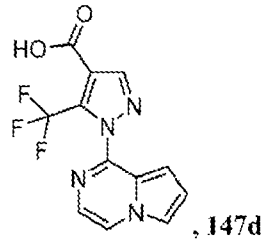
C. 1-(Pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **147c**



, **147c**

Una solución que consistía en el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (348,25 mg, 1,45 mmol), la 1-hidrazinilpirrolo[1,2-a]pirazina (133,85 mg, 0,73 mmol), DIEA (0,468 g, 3,63 mmol) y etanol (20 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h. La solución resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo de 100/0 a 70/30) para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 58,7 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 325,0.

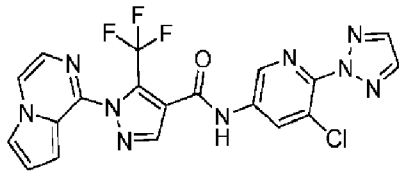
D. Ácido 1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **147d**



, **147d**

Se añadió hidróxido de sodio (34,05 mg, 0,85 mmol) a una solución del 1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (160 mg, 0,43 mmol) en THF/H_2O = 1:1 (10 ml). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas, el disolvente se concentró a presión reducida y se añadieron 20 ml de H_2O a la mezcla. La capa mezcla se acidificó con clorhídrico 1 M hasta un pH de 5 y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$ anhidro y se filtraron. Los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (100 mg, 79,3 %).

E. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 147**

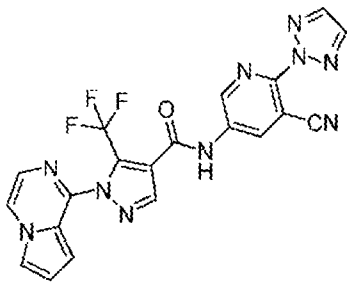


El ácido 1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,34 mmol), la 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (66,04 mg, 0,34 mmol) y piridina (0,14 ml, 1,69 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (5 ml), y se añadió oxicloruro de fósforo (0,12 ml, 1,35 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h, se añadió $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 38 % al 68 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (66 mg, 40,6 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 473,9; RMN de ^1H

(400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,78 (1 H, s), 8,70 (1 H, d, J=2,20 Hz), 8,34 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, J=4,85 Hz), 8,03 (2 H, s), 7,88 (1 H, s), 7,47 (1 H, d, J=4,85 Hz), 6,99-7,07 (1 H, m), 6,87 (1 H, d, J=4,19 Hz).

Ejemplo 148

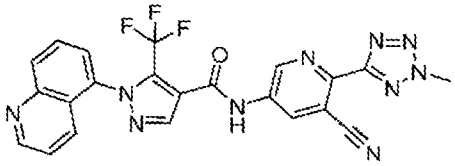
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 148**



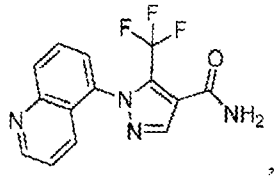
El ácido 1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (180 mg, 0,18 mmol, 30 % puro), el 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (33,94 mg, 0,18 mmol), piridina (43,26 mg, 0,55 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (3 ml), y se añadió oxicloruro de fósforo (41,93 mg, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h, se añadió $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 43 % al 63 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 12,9 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 454.9.0; RMN de ^1H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,07 (br s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,31-8,39 (m, 2 H), 8,15 (br s, 2 H), 7,89 (d, J=1,32 Hz, 1 H), 7,48 (d,J=4,63 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J=4,19, 2,65 Hz, 1 H), 6,87 (d, J=4,19 Hz, 1 H).

Ejemplo 149

N-(5-ciano-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 149**



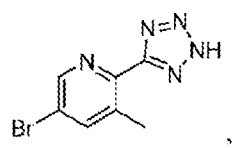
A. 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **149a**



, **149a**

Se añadió HATU (2,79 g, 7,32 mmol) a una solución del ácido 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **3b** (1,5 g, 4,88 mmol), NH_3/dioxano (19,53 ml, 9,77 mmol), DIEA (1,26 g, 9,77 mmol) en CH_2Cl_2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se añadieron 50 ml de H_2O y 50 ml de acetato de etilo a la mezcla. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó con $MgSO_4$ y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (éter de petróleo/acetato de etilo de 100:5 a 100:50) para proporcionar el compuesto del título (1 g, 63,8 %) en forma de un sólido de color amarillo.

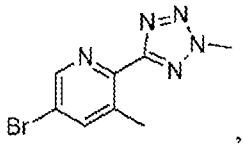
B. 5-bromo-3-metil-2-(2H-tetrazol-5-il)piridina, **149b**



, **149b**

A una solución en agitación de 5-bromo-3-metilpicolinonitrilo (3,43 g, 17,39 mmol) en DMF (30 ml) se añadió cloruro de zinc (II) (2,37 g, 17,39 mmol) y azida de sodio (1,47 g, 22,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 h. La solución se usó directamente en la siguiente etapa.

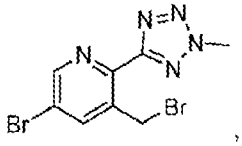
C. 5-bromo-3-metil-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridina, **149c**



, **149c**

A una solución en agitación de la 5-bromo-3-metil-2-(2H-tetrazol-5-il)piridina (2 g, 8,33 mmol) en DMF (30 ml) se le añadieron carbonato de potasio (5,76 g, 41,66 mmol) y yodometano (5,20 g, 36,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h y se filtró. El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo de 100:0 a 60:40) para proporcionar el compuesto del título (480 mg, 23,1 %) en forma de un sólido de color blanco.

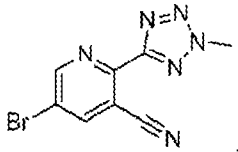
D. 5-bromo-3-(bromometil)-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridina, **149d**



, **149d**

Se añadió peroxianhídrido benzoico (28,60 mg, 0,12 mmol) a una solución de la 5-bromo-3-metil-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridina (0,3 g, 1,18 mmol) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (185,67 mg, 0,65 mmol) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla se agitó a 80 °C en una atmósfera de N_2 durante 4 h. El disolvente se concentró a presión reducida y se extrajo con acetato (30 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto. El producto se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo de 100:0 a 70:30) para proporcionar el compuesto del título (326 mg, 24,5 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z M+1: 333,8.

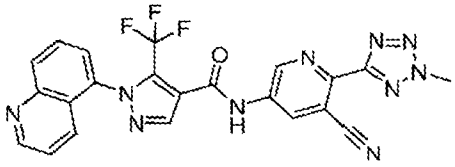
E. 5-bromo-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)nicotinonitrilo, **149e**



, **149e**

Se añadió diyodo (333,84 mg, 1,32 mmol) a una solución de la 5-bromo-3-(bromometil)-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridina (296,00 mg, 0,26 mmol) en hidrato de amoniaco (5 ml). La mezcla se agitó a 60 ºC durante 16 h. El disolvente se concentró a presión reducida y se extrajo con acetato (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo de 100:0 a 70:30) para proporcionar el compuesto del título (160 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z M+1: 267,0.

F. N-(5-ciano-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 149**

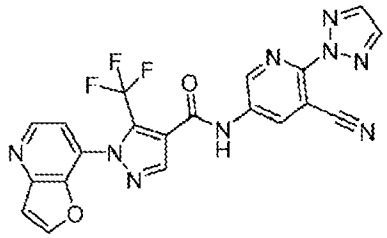


A una mezcla del 5-bromo-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)nicotinonitrilo (160,0 mg, 0,31 mmol), la 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (188,76 mg, 0,62 mmol) y 2-metilpropan-2-olato de sodio (118,47 mg, 1,23 mmol) disueltos en dioxano (10 ml) se le añadieron tris(dibencilidenactona)dipaladio (0) (56,44 mg, 0,062 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (35,67 mg, 0,062 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 26 % al 46 % (v/v) de CH_3CN y

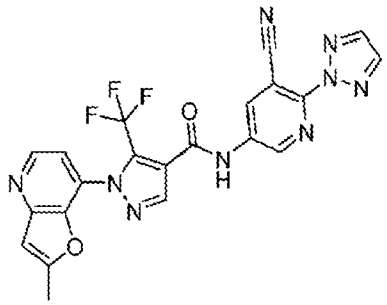
H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 17,7 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 490,9; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,46 (1 H, s), 9,27 (1 H, d, J=2,43 Hz), 9,04 (1 H, d, J=2,43 Hz), 8,84 (1 H, d, J=2,43 Hz), 8,63 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, J=8,38 Hz), 7,93-7,99 (1 H, m), 7,89-7,93 (1 H, m), 7,64-7,69 (1 H, m), 7,58-7,63 (1 H, m), 4,50 (3 H, s).

Ejemplo 150 y Ejemplo 151

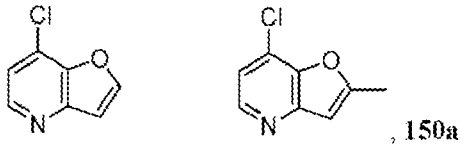
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(furo[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 150**



N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilfuro[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 151**

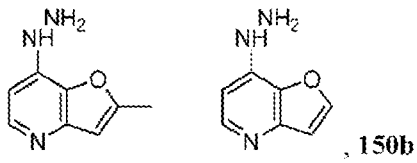


Una mezcla de 7-cloro-2-metilfuro[3,2-b]piridina con 7-clorofuro[3,2-b]piridina, **150a**



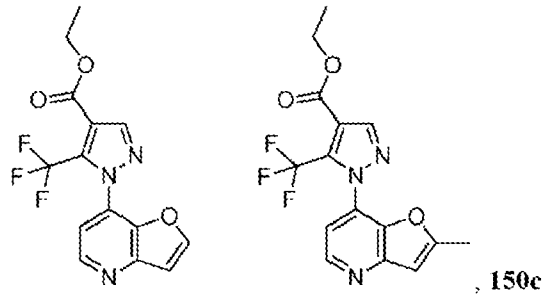
A una mezcla de 7-cloro-2-yodofuro[3,2-b]piridina (180 mg, 0,66 mmol), diciclohexil(2',6'-diisopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (30 mg, 0,064 mmol), ácido metilborónico (50 mg, 0,84 mmol) y K_3PO_4 (628 mg, 1,93 mmol) en dioxano (6 ml) y H_2O (1,5 ml), se le añadió diacetoxipaladio (7,23 mg, 0,032 mmol) en una atmósfera de N_2 y se calentó a 100 °C durante 10 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/EtOAc de 100:0 a 50:50). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se eliminó para dar el producto deseado en forma de un aceite de color marrón. (80 mg, 35 % de rendimiento).

B. Mezcla de 7-hidrazinil-2-metilfuro[3,2-b]piridina y 7-hidrazinilfuro[3,2-b]piridina, **compuesto 150b**



Una mezcla del 7-cloro-2-metilfuro[3,2-b]piridina y la 7-clorofuro[3,2-b]piridina (80 mg, 0,23 mmol) e hidrato de hidrazina (95 mg, 1,9 mmol) se calentó a 50 °C durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y se usó directamente en la siguiente etapa.

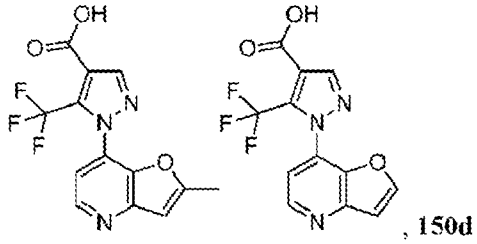
C. Mezcla de 1-(2-metilfuro[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 1-(furo[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **150c**



, **150c**

Una mezcla de la 7-hidrazinil-2-metilfuro[3,2-b]piridina y la 7-hidrazinilfuro[3,2-b]piridina (65 mg, 0,21 mmol) se disolvió en etanol (20 ml), y se añadió el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (111,96 mg, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color marrón, que se purificó mediante FCC (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 50/50) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 35 % de rendimiento) en forma de un aceite de color marrón.

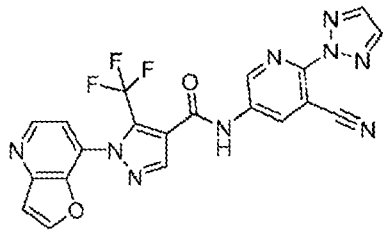
D. Mezcla de ácido 1-(2-metilfuro[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico y ácido 1-(furo[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **150d**



, **150d**

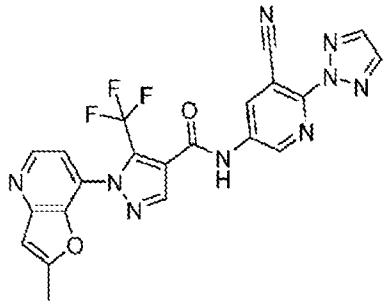
Una mezcla del 1-(2-metilfuro[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y el 1-(furo[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (50 mg, 0,075 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y agua (1 ml). Se añadió hidróxido de litio (62,95 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. Se eliminó el THF y el residuo resultante se lavó con éter (5 ml). A la capa acuosa se añadió HCl 3 M para ajustar la mezcla hasta un pH de 1, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). Las capas orgánicas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y los filtrados se concentraron para proporcionar el producto en forma de un aceite de color marrón (50 mg).

E. N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(furo[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 150**



, y

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilfuro[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **151**

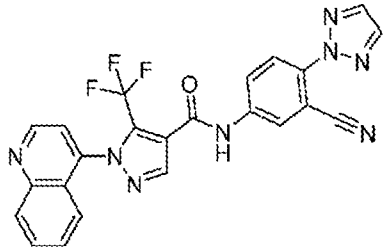


Una mezcla de ácido 1-(2-metilfuro[3,2-b]piridin-7-il)-5- (trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico y ácido 1-(furo[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (50 mg, 0,082 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (15,3 mg, 0,082 mmol) y piridina (19,5 mg, 0,25 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (3 ml), y se añadió oxicloruro de fósforo (18,9 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Se añadió NaHCOs sat. (20 ml), y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 22 % al 52 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(furo[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 150** (5 mg, 13 %) LCMS (ESI) m/z M+1: 465,9. RMN de $_1$H (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 9,07 (br s, 1 H) 8,89 (d, J=2,43 Hz, 1 H) 8,79 (d, J=5,51 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 8,34 (d, J=2,43 Hz, 1H) 8,14 (s, 2 H) 7,71 (d, J=5,29 Hz, 1 H) 7,28 (d, J=2,43 Hz, 1 H); y

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilfuro[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 151** (4 mg, 10 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 9,06 (s, 1 H), 8,90 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 8,71 (d, J=5,73 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,14 (s, 2 H), 7,68 (d, J=5,73 Hz, 1 H), 6,98 (d, J=1,10 Hz, 1 H), 2,61 (d, J=0,88 Hz, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 480,0.

Ejemplo 152

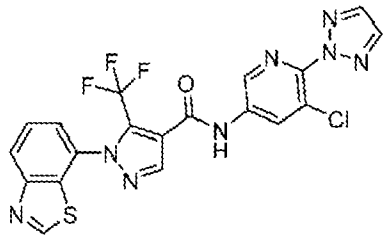
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 152**



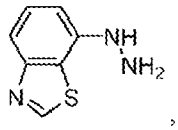
Se añadió oxicloruro de fósforo (48,54 ul, 0,52 mmol) a una solución del ácido 1-(quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (80 mg, 0,26 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo (53,04 mg, 0,29 mmol), piridina (210,61 ul, 2,60 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y, a continuación, se añadieron 5 ml de H_2O a la mezcla. Se añadió una solución saturada de NaHCOs para ajustar el pH de la mezcla de reacción hasta 7-8. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (5 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Mg_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 35 % al 65 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 36,2 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 475,0. RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,34 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,76 (t, J=7,28 Hz, 1 H), 7,90 (d, J=4,41 Hz, 1 H), 7,92-7,98 (m, 1 H), 8,11-8,16 (m, 1 H), 8,22 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,26-8,28 (m, 2 H), 8,43 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 9,18 (d, J=4,63 Hz, 1 H), 11,22 (s, 1 H).

Ejemplo 153

1-(Benzo[d]tiazol-7-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 153**



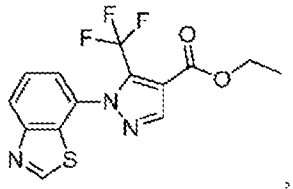
A. 7-Hidrazinilbenzo[d]tiazol, **153a**



, **153a**

Una mezcla de dímero de cloruro de paladio(II)(pi-cinamilo) (24,2 mg, 0,047 mmol) y N-[2-(di-1-adamantilfosfino)fenil]morfolina (43,31 mg, 0,093 mmol) en dioxano (2,5 ml) se purgó con argón 4 veces. La solución resultante de color amarillo claro se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 10 min. Se añadieron a la mezcla 7-bromobenzo[d]tiazol (200 mg, 0,93 mmol) y t-BuONa (179,56 mg, 1,87 mmol) y se purgó con argón 4 veces. La reacción resultante de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y, a continuación, se trató con hidrazina (93,53 mg, 1,87 mmol) mediante una jeringa y se purgó con argón 4 veces. A continuación, la mezcla se agitó a 50 °C en una atmósfera de argón durante 2 h. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 7-hidrazinilbenzo[d]tiazol (150 mg, producto bruto) en forma de un sólido de color negro.

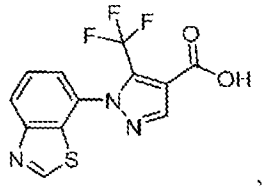
B. 1-(Benzo[d]tiazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **153b**



, **153b**

Una solución del 7-hidrazinilbenzo[d]tiazol, **153a** (150 mg, 0,91 mmol), el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (327 mg, 1,36 mmol) en EtOH (20 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 70/30). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título (130 mg, 42,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

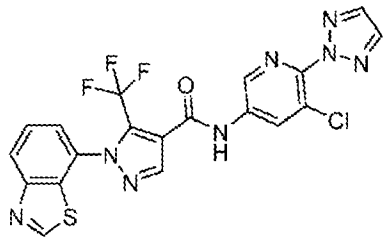
C. Ácido 1-(benzo[d]tiazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **153c**



, **153c**

Una solución del 1-(benzo[d]tiazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **153b** (130 mg, 0,38 mmol), $LiOH.H_2O$ (23,98 mg, 0,57 mmol) en EtOH /H_2O (2/1, 2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución de HCl 1 N para neutralizar la solución de reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La capa orgánica separada se secó ($MgSO_4$), se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto del título (100 mg, 83,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

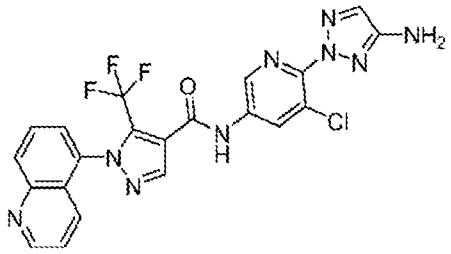
D. 1-(Benzo[d]tiazol-7-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 153**



Se añadió oxicloruro de fósforo (39,71 ul, 0,43 mmol) a una solución del ácido 1-(benzo[d]tiazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **153c** (66,73 mg, 0,21 mmol), 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (50 mg, 0,26 mmol), piridina (172,28 ul, 2,13 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se añadieron 5 ml de H_2O a la mezcla. Se añadió $NaHCO_3$ sat. para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 7-8. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (5 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Mg_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 35 % al 65 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 60,6 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 490,9. RMN de 1H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7,69 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,76-7,81 (m, 1 H), 8,06 (s, 2 H), 8,32 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,72 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H).

Ejemplo 154

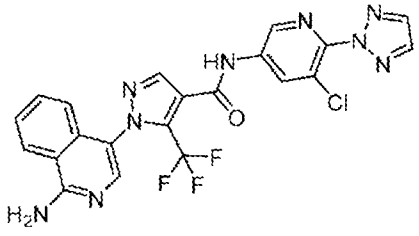
N-(6-(4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 154**



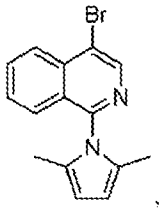
A una solución del ácido 2-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico, **compuesto 109** (160 mg, 0,29 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron DPPA (95,92 mg, 0,35 mmol) y TEA (118,83 ul, 0,87 mmol) en una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se concentró para dar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 40 % al 70 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 30,8 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 499,9. RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5,51 (s, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 7,59-7,64 (m, 1 H), 7,66-7,71 (m, 1 H), 7,91-8,01 (m, 2 H), 8,33 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,58-8,62 (m, 2 H), 8,79 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,06 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,23 (br s, 1 H).

Ejemplo 155

1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 155**



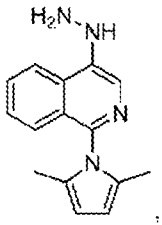
A. 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **155a**



, **155a**

Una solución de 4-bromoisoquinolin-1-amina (5,5 g, 24,656 mmol), hexano-2,5-diona (3,377 g, 29,59 mmol) y p-TSA (93,8 mg, 0,49 mmol) en tolueno (50 ml) se calentó a reflujo durante 36 h. La mezcla se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo desde 100/0 a 0/100). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título (3,3 g, 42,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z M+1: 302,9.

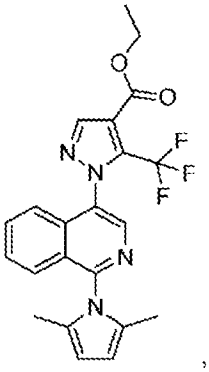
B. 1-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-hidrazinilisoquinolina, **155b**



, **155b**

Una mezcla del 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **155a** (2,6 g, 8,63 mmol), hidrazina (864,30 mg, 17,27 mmol), dímero de cloruro de paladio(II)(pi-cinamilo) (134,17 mg, 0,26 mmol) y N-[2-(di-1-adamantilfosfino)fenil]morfolina (240,14 mg, 0,52 mmol) y t-BuONa (2486,21 mg, 25,90 mmol) en dioxano (50 ml) con una atmósfera de N_2 se agitó a 60 °C durante 10 h. Después de filtrarse a través de tierra de diatomeas, la mezcla se repartió entre H_2O (50 ml) y CH_2Cl_2 (100 × 3 ml). La capa orgánica se separó, se secó con $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto del título en forma de un aceite de color marrón. LCMS (ESI) m/z M+1: 253.

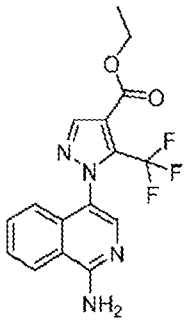
C. 1-(1-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **155c**



, **155c**

Una solución de la 1-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-hidrazinilisoquinolina, **155b** (3,3 g, 8,63 mmol), el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (2,90 g, 12,09 mmol) en EtOH (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto (3,5 g, 94,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 429.

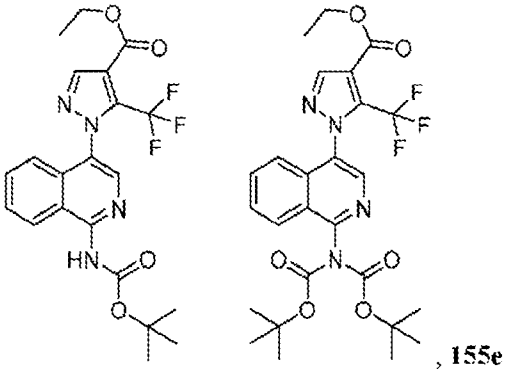
D. 1-(1-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **155d**



, **155d**

Una solución del 1-(1-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **4c** (3,4 g, 7,94 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (13,24 g, 190,47 mmol) en EtOH (120 ml) se calentó a reflujo durante 2 días. El disolvente se eliminó y el residuo se basificó mediante la adición de una solución saturada de NaHCOs (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se recogieron, se secaron con Na_4SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró para dar un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo desde 100/0 a 0/100). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, 57,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color marrón. LCMS (ESI) m/z M+1: 350,9.

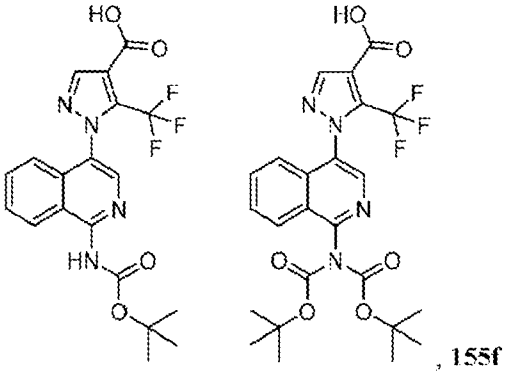
E. Mezcla de 1-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 1-(1-((di-terc-butoxicarbonil)amino) isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **155e**



, **155e**

Una solución del 1-(1-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **155d** (600 mg, 1,71 mmol) y Boc_2O (1121,47 mg, 5,14 mmol), DMAP (10,46 mg, 0,086 mmol) y TEA (715,22 ul, 5,14 mmol) en THF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla, dando un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo desde 100/0 hasta 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título (650 mg, 68,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

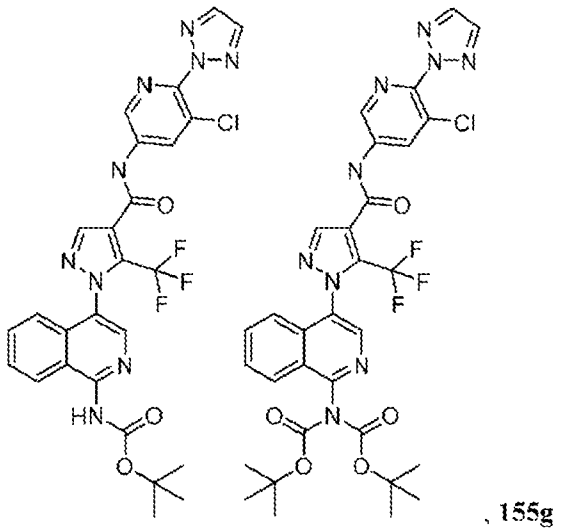
F. Mezcla de ácido 1-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico; ácido 1-(1-((di-terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **155f**



, **155f**

Una solución de mezcla de 1-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 1-(1-((di-terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, 4e (420 mg, 0,42 mmol), LiOH (35,22 mg, 0,84 mmol) en THF /H_2O (2/1, 0,75 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió una solución de HCl 1 N para neutralizar la solución de reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La capa orgánica separada se secó (Na_2SO_4), se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto del título (400 mg, producto bruto) en forma de un sólido de color blanco.

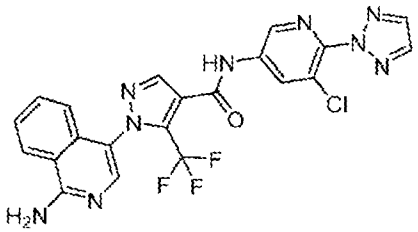
G. Mezcla de (4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-il)carbamato de terc-butilo y (4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-il)carbamato de di-terc-butilo, **155g**



, **155g**

Se añadió oxicloruro de fósforo (63,18 ul, 0,68 mmol) a una solución de mezcla de ácido 1-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico; ácido 1-(1-((di-terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **155f** (150 mg, 0,15 mmol), 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (86,18 mg, 0,44 mmol), piridina (274,09 ul, 3,39 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron 5 ml de agua a la mezcla. Se añadió NaHCOs sat. para ajustar el pH de la mezcla de reacción hasta 7-8. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (5 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Mg_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto. LCMS (ESI) m/z M+1: 544,2.

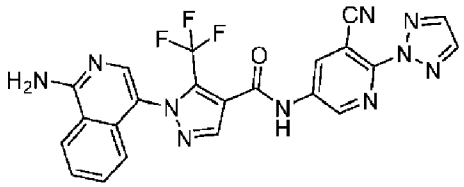
H. 1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 155**



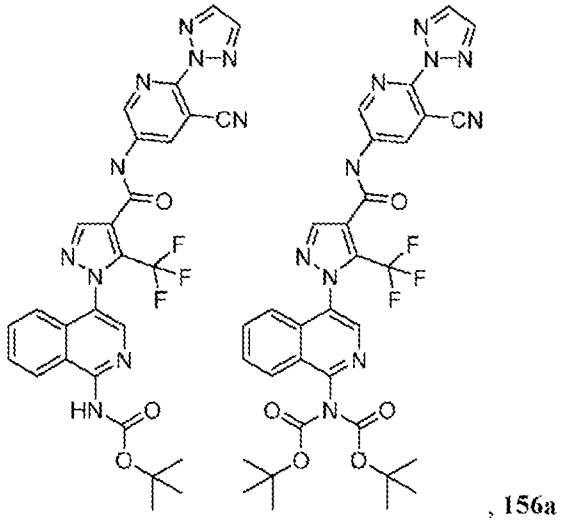
Una mezcla de mezcla de (4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-il)carbamato de terc-butilo y (4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-il)carbamato de di-terc-butilo, **155g** (180 mg, 012 mmol) y HCl en dioxano (4 N, 1,3 ml) en CH_2Cl_2 (2,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla. Se añadió NaHCOs sat. para ajustar el pH de la mezcla de reacción hasta 7-8. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (5 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Mg_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 14 % al 44 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 70,2 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 499,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,04 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,87 (t, J=7,50 Hz, 1 H), 7,97-8,03 (m, 1 H), 8,16 (s, 2 H), 8,33 (s, 1 H), 8,64-8,75 (m, 3 H), 8,90 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 9,57 (br s, 2 H), 11,48 (s, 1 H).

Ejemplo 156

1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 156**



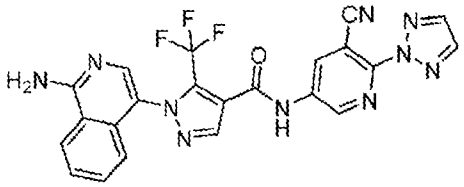
A. Mezcla de (4-(4-((5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-il)carbamato de terc-butilo y (4-(4-((5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-il)carbamato de di-terc-butilo, **156a**



, **156a**

Se añadió oxicloruro de fósforo (97,104 ul, 1,042 mmol) a una solución de mezcla de ácido 1-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico y 1-(1-((di-terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-4-il)-5-(trifluoromedil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **155f** (220 mg, 0,22 mmol), 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (145,46 mg, 0,71 mmol), piridina (421,29 ul, 5,21 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla. Se añadió NaHCOs sat. para ajustar el pH de la mezcla de reacción hasta 7-8. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (5 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Mg_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto (300 mg). LCMS (ESI) m/z M+1: 535,1.

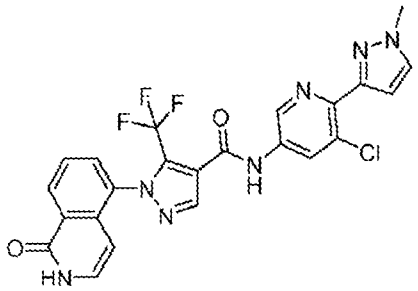
B. 1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 156**



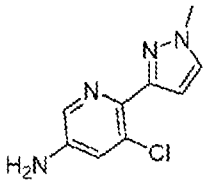
Una mezcla de (4-(4-((5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-il)carbamato de terc-butilo y (4-(4-((5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-il)carbamato de di-terc-butilo, **156a** (300 mg, 0,20 mmol) y HCl en dioxano (4 N, 1,3 ml) en CH_2Cl_2 (2,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla. Se añadió NaHCOs sat. para ajustar el pH de la mezcla de reacción hasta 7-8. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (5 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Mg_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 25 % al 55 % (v/v) CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (115 mg, 49,3 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 491,1; RMN de ^1H (400 MHz, ACETONITRILO-ds) δ ppm 9,06 (br s, 1 H), 8,83 (d, J=1,76 Hz, 1H), 8,47 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1H), 8,11 (br s, 2 H), 7,98-8,05 (m, 2 H), 7,86-7,95 (m, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,21 (d, J=8,38 Hz, 1 H).

Ejemplo 157

N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 157**



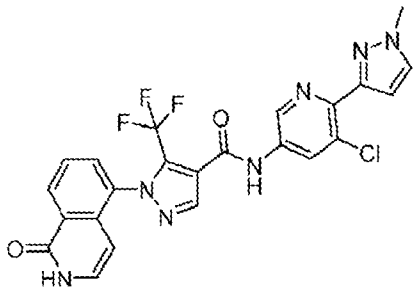
A. 5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-amina, **157a**



157a

Se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (176,56 mg, 0,19 mmol) y Xphos (183,83 mg, 0,39 mmol) a una solución de 6-bromo-5-cloropiridin-3-amina (800 mg, 3,86 mmol), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1203,52 mg, 5,78 mmol) y K_3PO_4 (2,456 g, 11,57 mmol) en dioxano/H_2O (6/1, 20 ml) en una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo desde 100/0 a 0/100). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar **157a** (530 mg, 59,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 209,1.

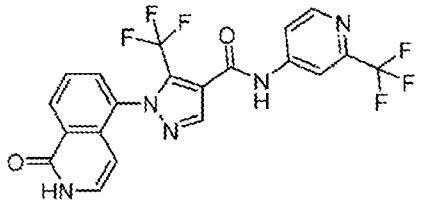
B. N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 157**



Se añadió oxicloruro de fósforo (115,35 ul, 1,24 mmol) a una solución del ácido 1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (400 mg, 1,24 mmol), 5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-amina (344,28 mg, 1,49 mmol), piridina (1000,9 ul, 12,38 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla. $NaHCO_3$ sat. para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 7-8. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (5 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Mg_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 29 % al 59 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (190 mg, 29,0 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 513,9. RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,94 (s, 3 H), 5,67 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 6,78 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 7,30 (t, J=6,50 Hz, 1 H), 7,68 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,80 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 7,95 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 8,42-8,48 (m, 2 H), 8,56 (s, 1 H), 8,88 (d, J=1,98 Hz, 1H), 11,13 (s, 1 H), 11,64 (br d, J=5,51 Hz, 1 H).

Ejemplo 158

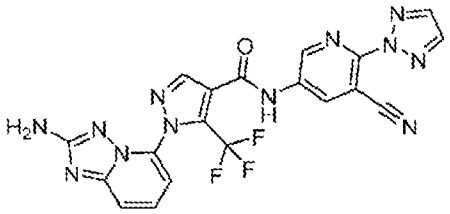
1-(1-Oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 158**



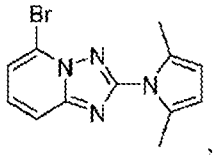
Se añadió oxicloruro de fósforo (6,64 g, 43,3 mmol) a una solución del ácido 1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (7,60 g, 21,7 mmol), 2-(trifluorometil)piridin-4-amina (3,51 g, 21,7 mmol) en piridina (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió NaHCOs sat. (500 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (500 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 5 % al 60 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %). La fracción deseada se recogió y se ajustó hasta un pH de 7-8 con NaHCOs acuoso (10 %). El disolvente orgánico se concentró a presión reducida y se formó un sólido de color blanco. El sólido se recogió y se lavó con agua (3 x 300 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título (5,90 g, 58,1 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 467,9; RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5,66 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,25-7,32 (m, 1 H), 7,67 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J=5,62, 1,65 Hz, 1 H), 8,26 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,44 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,70 (d, J=5,51 Hz, 1 H), 11,35 (s, 1 H), 11,64 (br d, J=5,29 Hz, 1 H).

Ejemplo 159

1-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 159**



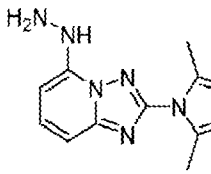
A. 5-bromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, **159a**



, **159a**

Se añadió hexano-2,5-diona (428,6 mg, 3,76 mmol) a una solución de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (400 mg, 1,88 mmol) y ácido acético (215 µl) en tolueno (5 ml). La mezcla se agitó a 155 °C durante 12 h. La mezcla se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 40/60). El eluyente se recogió y el disolvente se concentró a presión reducida para dar 5-bromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en forma de un sólido de color amarillo (500 mg, 91 %). LC-MS: (ES, *m/z):* $[M+1]^+$ 292,9

B. 2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-5-hidrazinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, **159b**

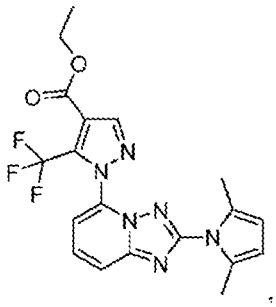


, **159b**

La 5-bromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (500 mg, 1,72 mmol) en monohidrato de hidrazina (1 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. El sólido se filtró y se lavó con agua (2 ml × 3). El sólido se recogió y se

secó para proporcionar 2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-5-hidrazinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en forma de un sólido de color blanco (416 mg, producto bruto).

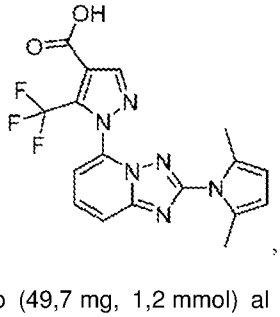
C. 1-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **159c**



, **159c**

Se añadió el (Z)-2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (824,8 mg, 3,43 mmol) a una solución de la 2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-5-hidrazinil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (416 mg, 1,72 mmol) en etanol (5 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. Se concentró la mezcla, dando un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 0/100). El eluyente se recogió y el disolvente se concentró a presión reducida para dar 1-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo (650 mg, 90 %). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 419,1.

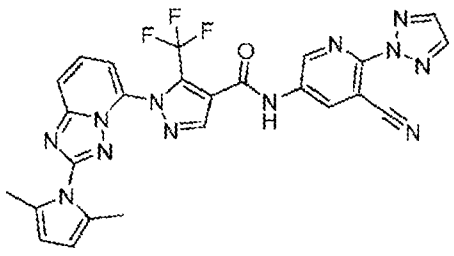
D. Ácido 1-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **159d**



, **159d**

Se añadió hidróxido de litio monohidrato (49,7 mg, 1,2 mmol) al 1-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (330 mg, 0,79 mmol) en etanol/agua (2:1, 3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se disolvió en 2 ml de agua y se añadió HCl 1 M para ajustar el pH hasta 6-7. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron para dar ácido 1-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (307 mg, producto bruto).

E. N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazo)-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **159e**

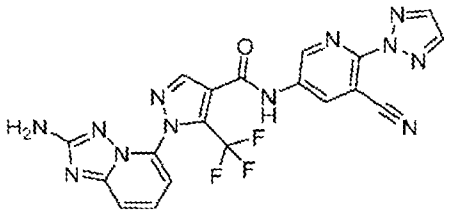


, **159e**

A una solución del ácido 1-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (300 mg, 0,77 mmol), el 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo, **7b** (172 mg, 0,922 mmol) y piridina (622 µl, 7,69 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió $POCl_3$ (143,3 µl, 1,54 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla, se añadió NaHCOs acuoso saturado (20 ml) y el pH se ajustó hasta 7-8. La mezcla se extrajo con diclorometano (5 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados

se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 0/100) para proporcionar N-(S-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (260 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,16 (s, 6 H), 5,86 (s, 2 H), 7,94 (d, J=6,61 Hz, 1 H), 8,03 (t, J=8,27 Hz, 1 H), 8,25 (d, J=9,04 Hz, 1 H), 8,31 (s, 2 H), 8,74 (s, 1 H), 8,89 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,08 (d, J=2,43 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* $[M+1]^+$ 558,9.

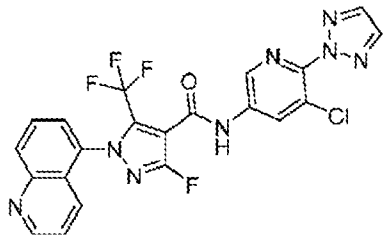
F. 1-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 159**



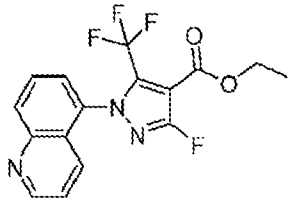
Una solución de N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (200 mg, 0,357 mmol) en TFA (2 ml) y dioxano/agua (4:1, 4 ml) se agitó a 70 °C durante 5 h. Se añadió $NaHCO_3$ sat. a la mezcla para ajustar el pH hasta 7-8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). La capa orgánica separada se secó ($MgSO_4$), se filtró y el filtrado se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 25 % al 55 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con NH_4HCO_3 10 mM) para dar 1-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorurometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (12 mg, 7 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,46 (dd, J=5,95, 2,20 Hz, 1 H), 7,65-7,74 (m, 2 H), 8,31 (s, 2 H), 8,77 (s, 1 H), 8,93 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 9,17 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,55 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* $[M+1]^+$ 558,9.

Ejemplo 160

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-fluoro-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 160**



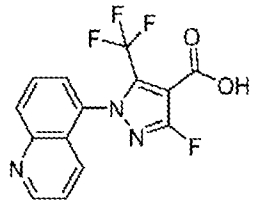
A. 3-Fluoro-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **160a**



, **160a**

El 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **13b** (1 g, 2,98 mmol) se disolvió en acetonitrilo (8 ml) y se añadió fluoruro de plata (II) (2,18 g, 14,9 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en un lugar oscuro con agitación a 60 °C durante 16 h. La reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con CH_3CN (200 ml), los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa. Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se concentró a presión reducida, se liofilizó hasta sequedad para dar 3-fluoro-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo (30 mg). LC-MS: (ES, *m/z):* $[M+1]^+$ 354,0.

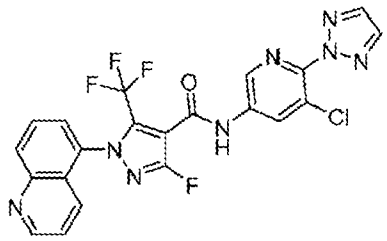
B. Ácido 3-fluoro-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **160b**



, **160b**

Se disolvió 3-fluoro-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (30 mg, 0,035 mmol) en THF (2 ml) y se añadieron agua (2 ml) e hidróxido de litio (8,41 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el ácido 3-fluoro-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (30 mg, 73,5 %). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 325,9.

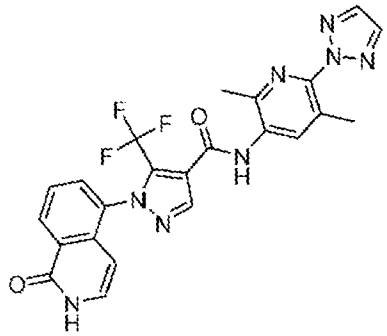
C. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-fluoro-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 160**



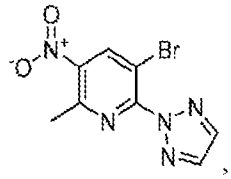
A una solución del ácido 3-fluoro-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (30 mg, 30 % de pureza mediante HPLC, 0,026 mmol), la 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (7,6 mg, 0,038 mmol) y piridina (133,8 mg, 1,69 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió $POCl_3$ (86,5 mg, 0,56 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. Se añadió $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto bruto se purificó después mediante HPLC preparativa (del 37 % al 57 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) para proporcionar N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-fluoro-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (2,5) mg, 18,7 %). RMN de 1H (400 MHz, ACETONITRILO-d3) δ ppm 9,75 (br s, 1H), 9,06 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,82 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,63 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,37 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,90-7,84 (m, 2H), 7,63 (dd, J=4,1, 8,7 Hz, 1H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 502,9.

Ejemplo 161

N-(2,5-dimetil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 161**



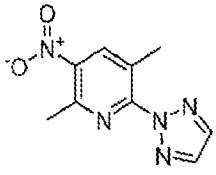
A. 3-bromo-6-metil-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina, **161a**



, **161a**

Se disolvieron 3-bromo-2-cloro-6-metil-5-nitropiridina (4,0 g, 15,9 mmol) y 1H-1,2,3-triazol (1,43 g, 20,7 mmol) en acetonitrilo (30 ml) y se añadió carbonato de potasio (3,30 g, 23,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Se añadió NH_4Cl sat. (100 ml), y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (200 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color púrpura. El aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 85/15). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color púrpura (2,5 g, 55,3 % de rendimiento).

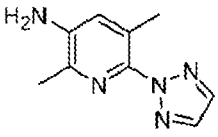
B. 2,5-dimetil-3-nitro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina, **161b**



161b

La 3-bromo-6-metil-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina (1,0 g, 3,52 mmol) y ácido metilborónico (316,1 mg, 5,28 mmol) se disolvieron en dioxano (20 ml), se añadieron diacetato de paladio (79,0 mg, 0,35 mmol), Xantphos (407,4 mg, 0,70 mmol) y carbonato de potasio (973 mg, 7,04 mmol), y la mezcla de reacción se purgó con N_2 durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h y, a continuación, se filtró y el residuo se lavó con EtOAc (50 ml x 3). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 40/60). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (700 mg, 90,7 %).

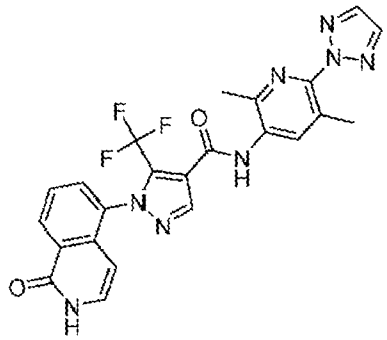
C. 2,5-dimetil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **161c**



161c

Se añadieron 2,5-dimetil-3-nitro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina (200 mg, 3,19 mmol), hierro (1,07 g, 19,2 mmol), NH_4Cl (1,03 g, 19,2 mmol) a la mezcla de THF (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con EtOAc (50 ml × 3). Los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad para dar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 40/60). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillo (360 mg, 59,6 %). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,82 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 3,78 (br s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

D. N-(2,5-dimetil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 161**

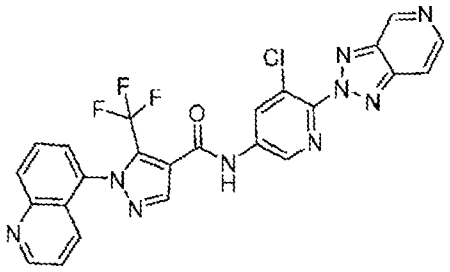


A una solución del ácido 1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (213,2 mg, 0,66 mmol), 2,5-dimetil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (150 mg, 0,79 mmol) y piridina (522,5 mg, 6,61 mmol)

en CH_2Cl_2 (15 ml) se le añadió $POCl_3$ (304 mg, 1,98 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h y a 40 °C durante 3 h. Se añadió $NaHCO_3$ sat. (30 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color amarillo. A continuación, el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (del 33 % al 63 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) para proporcionar el producto (190 mg, 57,4 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,60 (br d, J=5,7 Hz, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,42 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,11 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,65 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=6,1, 7,2 Hz, 1H), 5,67 (d, J=7,3 Hz, 1H), 2,47 (br s, 3H), 2,19 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z):* $[M+1]^+$ 495,0.

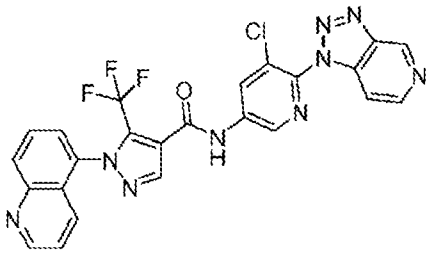
Ejemplo 162 y Ejemplo 163

N-(6-(2H-[1,2,3]Triazolo[4,5-c]piridin-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 162**

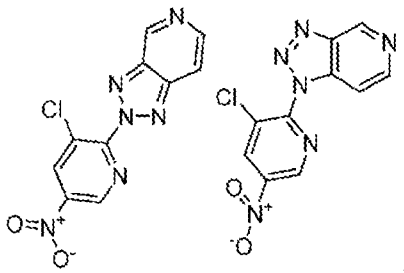


y

N-(6-(1H-[1,2,3]Triazolo[4,5-c]piridin-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 163**



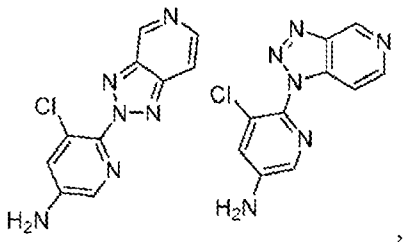
A. Mezcla de 2-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina y 1-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina, **162a**



162a

Se añadió 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (0,62 g, 5,18 mmol) a una mezcla de 2,3-dicloro-5-nitropiridina (1 g, 5,18 mmol) y carbonato de potasio (3,58 g, 25,9 mmol) en acetonitrilo (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo, 1:0, a éter de petróleo/acetato de etilo, 0: 1). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (580 mg, 40 %).

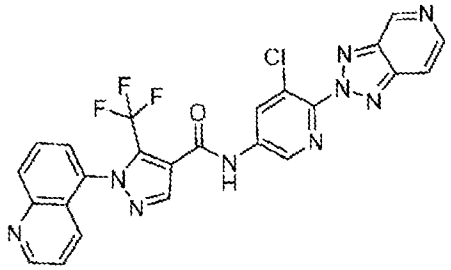
B. Mezcla de 6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-2-il)-5-cloropiridin-3-amina y 6-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-il)-5-cloropiridin-3-amina, **162b**



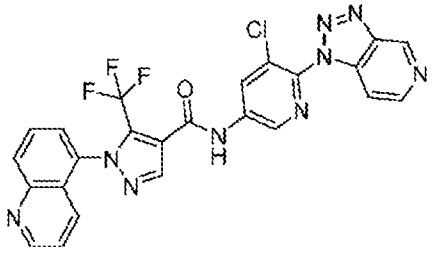
, **162b**

Se añadieron hierro (0,535 g, 9,58 mmol) y cloruro de amonio (0,512 g, 9,58 mmol) a la mezcla de 2-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)-2H-[1,2,3] triazolo[4,5-c]piridina y 1-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (530 mg, 0,958 mmol) en THF (20 ml), agua (10 ml) y metanol (10 ml). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con EtOAc (20 ml x 2). Los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad para dar un producto bruto en forma de un sólido de color marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 0/100). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un aceite de color marrón (330 mg, 69,8 %).

C. N-(6-(2H-[1,2,3]Triazolo[4,5-c]piridin-2-il)-S-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 162**



y N-(6-(1H-[1,2,3]Triazolo[4,5-c]piridin-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 163**

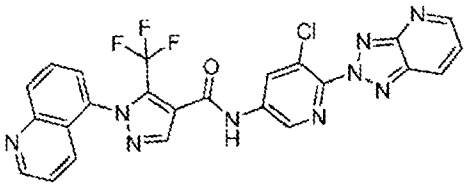


Se añadió $POCl_3$ (0,49 ml, 5,36 mmol) a una mezcla de 6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-2-il)-5-cloropiridin-3-amina y 6-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-il)-5-cloropiridin-3-amina (330 mg, 1,34 mmol), ácido 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **3b** (493,9 mg, 1,61 mmol) y piridina (0,54 ml, 6,70 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. Se añadió una solución de $NaHCO_3$ sat. (20 ml) a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa (del 27 % al 57 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) para proporcionar N-(6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 162** (340 mg, 47,3 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,73 (1 H, s), 9,87 (1 H, s), 9,06-9,12 (2 H, m), 8,87 (1 H, d, J=2,20 Hz), 8,77 (1 H, d, J=5,95 Hz), 8,75 (1 H, s), 8,36 (1 H, d, J=8,60 Hz), 8,07 (1 H, d, J=5,51 Hz), 7,98-8,03 (1 H, m), 7,94-7,98 (1 H, m), 7,69-7,76 (2 H, m). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 535,9; y

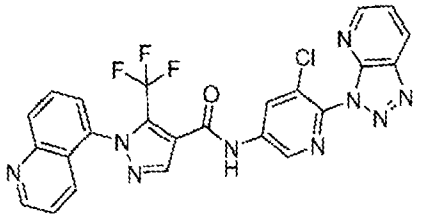
N-(6-(1H-[1,2,3]Triazolo[4,5-c]piridin-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 163** (70 mg, 9,4 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,77 (1 H, s), 9,53 (1 H, d, J=0,88 Hz), 9,08-9,18 (2 H, m), 8,88 (1 H, d, J=2,21 Hz), 8,78 (1 H, s), 8,70 (1 H, d, J=5,95 Hz), 8,37-8,44 (2 H, m), 7,98-8,09 (2 H, m), 7,83-7,89 (1 H, m), 7,75-7,82 (1 H, m). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 535,9

Ejemplo 164 y Ejemplo 165

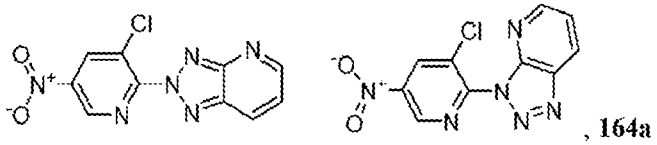
N-(6-(2H-[1,2,3]Triazolo[4,5-b]piridin-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 164**



y N-(6-(3H-[1,2,3]Triazolo[4,5-b] piridin-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 165**



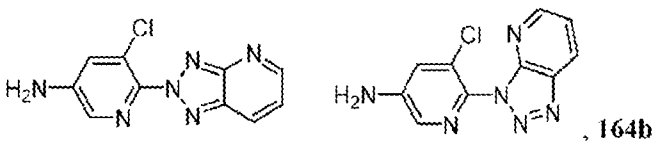
A. Mezcla de 2-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina y 3-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina, **164a**



, **164a**

Se añadió 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (3,5 g, 18,14 mmol) a una mezcla de 2,3-dicloro-5-nitropiridina (2,18 g, 18,14 mmol) y carbonato de potasio (7,5 g, 54,41 mmol) en acetonitrilo (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo, 100:0, a éter de petróleo/acetato de etilo, 70:30). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (4,2 g, 83,7 %).

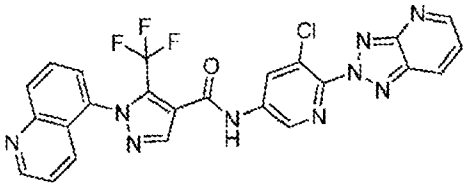
B. Mezcla de 6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-2-il)-5-cloropiridin-3-amina y 6-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-5-cloropiridin-3-amina, **164b**



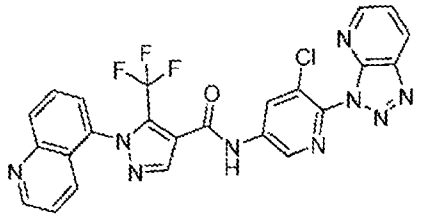
, **164b**

Se añadieron hierro (2,02 g, 36,1 mmol) y cloruro de amonio (1,93 g, 36,1 mmol) a una mezcla de 2-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina y 3-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (4,0 g, 7,23 mmol) en THF (40 ml), agua (10 ml) y metanol (20 ml). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con EtOAc (20 ml x 3). Los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad para dar el producto bruto en forma de un sólido de color marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 10/1 a 1/1). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un aceite de color marrón (3,2 g, 86,1 %).

C. N-(6-(2H-[1,2,3]Triazolo[4,5-b]piridin-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 164**



y N-(6-(3H-[1,2,3]Triazolo[4,5-b] piridin-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 165**

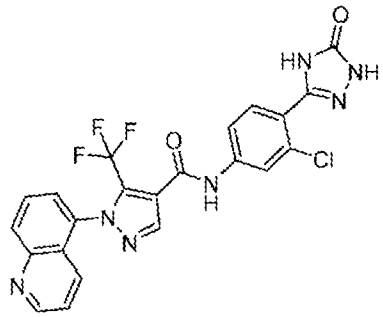


Se añadió $POCl_3$ (239 mg, 1,56 mmol) a una mezcla de 6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-2-il)-5-cloropiridin-3-amina y 6-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-5-cloropiridin-3-amina (200 mg, 0,39 mmol), ácido 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **3b** (143,5 mg, 0,47 mmol) y piridina (185 mg, 2,34 mmol) en diclorometano (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 4 h. Se añadió una solución de $NaHCO_3$ sat. (10 ml) a la mezcla. La mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC de fase inversa (del 35 % al 65 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) para proporcionar N-(6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 164** (35,7, 16,9 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,44 (s, 1H), 9,06 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,84 (br d, J=3,7 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35 (br dd, J=8,2, 16,5 Hz, 2H), 8,01-7,88 (m, 2H), 7,76-7,59 (m, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 535,9; y

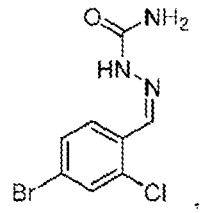
N-(6-(3H-[1,2,3]Triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 165** (21 mg, 9,6 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,51 (s, 1H), 9,08 (dd, J=2,2, 3,5 Hz, 1H), 9,02 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,84-8,75 (m, 3H), 8,68 (s, 1H), 8,35 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,02-7,94 (m, 2H), 7,73-7,68 (m, 2H), 7,64 (dd, J=4,6, 8,4 Hz, 1H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 535,9.

Ejemplo 166

N-(3-cloro-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 166**



A. 2-(4-bromo-2-clorobenciliden)hidrazina-1-carboxamida, **166a**

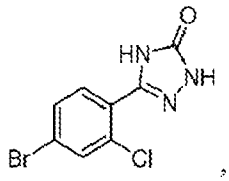


166a

Una solución de 4-bromo-2-clorobenzaldehído (5,0 g, 22,78 mmol), acetato de sodio (3,74 g, 45,57 mmol), hidrazincarboxamida (1,71 g, 22,78 mmol) en metanol (50 ml) y agua (50 ml) se agitó a 50 °C durante 5 h. La mezcla

se enfrió hasta temperatura y se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo (10 ml x 3). El sólido se secó para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (3 g, 47,6 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,63 (br s, 2 H), 7,54 (dd, J=8,60, 1,76 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,12-8,19 (m, 2 H), 10,55 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 277,9.

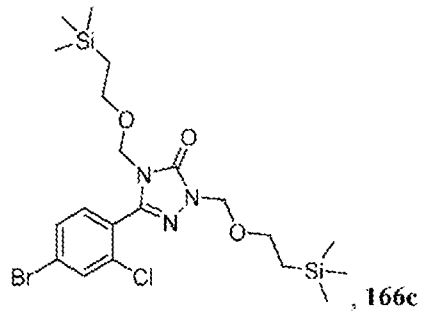
B. 5-(4-bromo-2-clorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona, **166b**



, **166b**

Se añadió gota a gota bromo (931,5 ml, 18,1 mmol) a una solución de 2-(4-bromo-2-clorobenciliden)hidrazin-1-carboxamida (2,0 g, 7,23 mmol) en ácido acético (15 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió TMEB (60 ml) a la mezcla y se agitó durante 10 min. La mezcla se filtró y el sólido se secó para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (1 g, 50 %). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 275,9

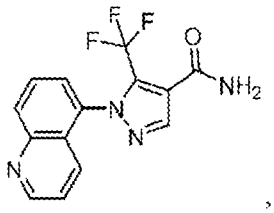
C. 5-(4-bromo-2-clorofenil)-2,4-bis((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona, **166c**



, **166c**

Se añadió en porciones hidruro de sodio (437,1 mg, 10,93 mmol) a la solución de 5-(4-bromo-2-clorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (1,0 g, 3,64 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se añadió gota a gota a la mezcla (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (2,579 ml, 14,57 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (20 ml) a la reacción y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La capa orgánica separada se secó ($MgSO_4$), se filtró y el filtrado se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 50/50). Se recogió el eluyente y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un aceite incoloro (400 mg, 21 % de rendimiento). RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -0.05 - -0,02 (m, 9 H), -0,01-0,01 (m, 9 H), 0,80-0,87 (m, 2 H), 0,94-1,00 (m, 2 H), 3,52-3,59 (m, 2 H), 3,68-3,74 (m, 2 H), 4,95 (s, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 7,40 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J=8,27, 1,87 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=1,76 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 536,2

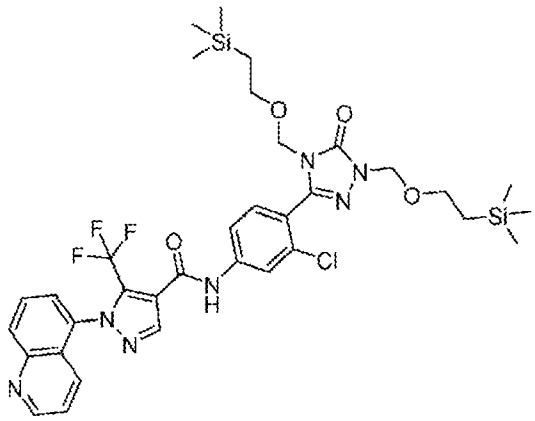
D. 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **166d**



, **166d**

Se añadió HBTU (1,65 g, 4,35 mmol) a la mezcla del ácido 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **3b** (0,89 g, 2,90 mmol), cloruro de amonio (775 mg, 14,5 mmol), DIEA (2,46 ml, 14,5 mmol) en DMF (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua (20 ml) a la solución de reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La capa orgánica se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 0/100). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (600 mg, 65 % de rendimiento). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 307,0.

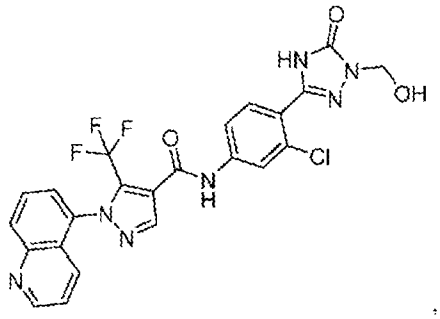
E. N-(3-cloro-4-(5-oxo-1,4-bis((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **166e**



, **166e**

Se añadieron Pd $(OAc)_2$ (15,95 mg, 0,071 mmol) y Xantphos (41,1 mg, 0,071 mmol) a una solución de 5-(4-bromo-2-clorofenil)-2,4-bis((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (380 mg, 0,71 mmol), 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (293 mg, 0,92 mmol) y carbonato de cesio (810 mg, 2,49 mmol) en dioxano (5 ml) en una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 0/100). Se recogió el eluyente y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (480 mg, 76 % de rendimiento). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 760,1.

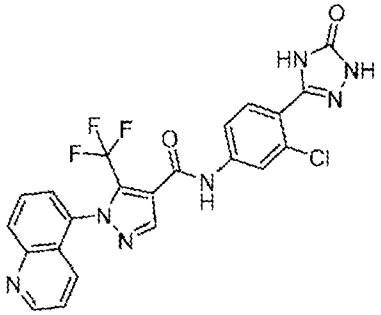
F. N-(3-cloro-4-(1-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **166f**



, **166f**

La N-(3-cloro-4-(5-oxo-1,4-bis((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (400 mg, 0,45 mmol) en TFA/DCM (1:2, 1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró para dar un producto bruto que se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS: (ES, *m/z):* $[M+1]^+$ 531,0

G. N-(3-cloro-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 166**

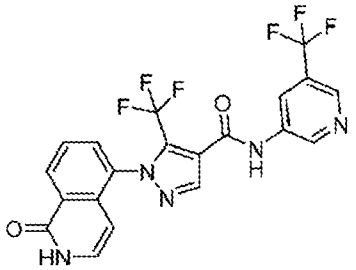


La N-(3-cloro-4-(1-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (386 mg, 0,525 mmol) y TEA (1061 mg, 10,49 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 20 % al 50 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) para dar el producto

en forma de un sólido de color blanco (120 mg, 45,5 % de rendimiento). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,58-7,71 (m, 3 H), 7,77 (dd, J=8,60, 1,98 Hz, 1 H), 7,88-7,93 (m, 1 H), 7,94-8,00 (m, 1 H), 8,06 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,33 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 9,06 (dd, J=4,08, 1,65 Hz, 1 H), 10,93 (br s, 1 H), 11,77 (br s, 2 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 489,9

Ejemplo 167

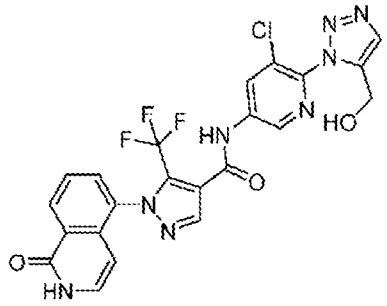
1-(1-Oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 167**



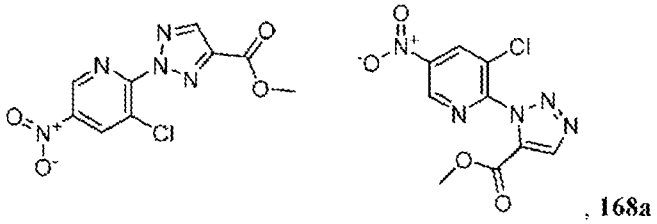
A una solución del ácido 1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (345,9 mg, 0,888 mmol) y la 5-(trifluorometil)piridin-3-amina (120 mg, 0,74 mmol) en piridina (3 ml) se le añadió $POCl_3$ (227 mg, 1,48 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h y a 40 °C durante 3 h. Se añadió $NaHCO_3$ sat. para ajustar el pH hasta 7-8 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color amarillo. A continuación, el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (del 37 % al 57 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) para proporcionar 1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (130 mg, 37 %). RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5,67 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,26-7,31 (m, 1 H), 7,68 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,44 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 11,18 (s, 1 H), 11,64 (br d, J=4,63 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 467,9

Ejemplo 168

N-(5-cloro-6-(5-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 168**



A. Mezcla de 2-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo y 1-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo, **168a**

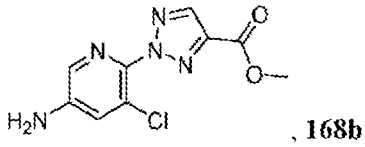


168a

Se añadió carbonato de potasio (10,0 g, 72,5 mmol) a una solución de 2,3-dicloro-5-nitropiridina (7,0 g, 36,3 mmol) y 1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (4,61 g, 36,3 mmol) en MeCN (30 ml). La mezcla se hizo reaccionar a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de

sílice (100:0 de éter de petróleo/acetato de etilo a 40:60 de éter de petróleo/acetato de etilo). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (8,8 g, 42,8 % de rendimiento).

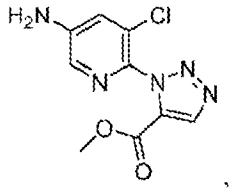
B. 2-(5-amino-3-cloropiridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo, **168b**



, **168b**

y

1-(5-amino-3-cloropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo, **168c**

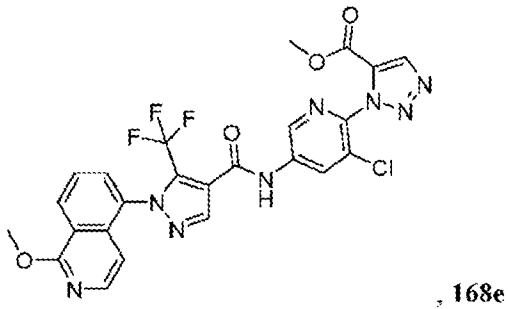


, **168c**

Se añadió una mezcla de 2-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo y 1-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo (8,8 g, 15,5 mmol) a una mezcla de hierro (8,66 g, 155,1 mmol), NH_4Cl (8,30 g, 155,1 mmol) en THF (30 ml) y agua (15 ml). La reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto en forma de un aceite de color marrón, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (de éter de petróleo/acetato de etilo 2: 1 a acetato de etilo). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para dar 2-(5-amino-3-cloropiridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo, **168c** (1,80 g, 45,7 %). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,98 (s, 3 H), 4,21 (s, 2 H), 7,16 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 7,90 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,26-8,33 (m, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 254,0; y

1-(5-amino-3-cloropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo en forma de un aceite de color amarillo, **168d** (1,10 g, 28,0 %), RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,99 (s, 3 H), 4,33 (br s, 2 H), 7,20 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 7,91 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,46-8,53 (m, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 254,0

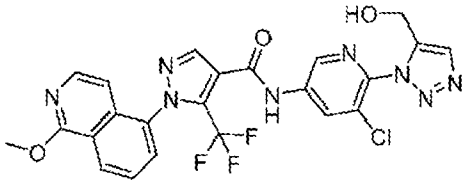
D. 1-(3-cloro-5-(1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo, **168e**



, **168e**

A una solución del ácido 1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (1,10 g, 3,26 mmol), el 1-(5-amino-3-cloropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo (910 mg, 3,59 mmol) y piridina (774 mg, 9,79 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se le añadió $POCl_3$ (600 mg, 3,91 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h y se añadieron 20 ml de solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color amarillo. A continuación, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1 de éter de petróleo/acetato de etilo a acetato de etilo) para proporcionar el producto (1,10 g, 52,1 %). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 573,1.

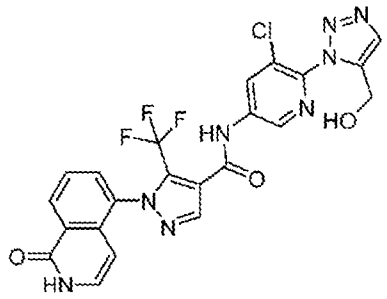
E. N-(5-cloro-6-(5-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **168f**



, **168f**

Se añadió $LiAlH_4$ (61,6 mg, 1,62 mmol) a una solución del 1-(3-cloro-5-(1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo (300 mg, 0,46 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C lentamente, la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (61 ul) a la mezcla a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió NaOH (61 ul, 15 % en agua) a la mezcla a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió más agua (183 ul) a la mezcla a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió $MgSO_4$ a la mezcla y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto bruto en forma de un aceite de color marrón (180 mg, 61,2 % de rendimiento). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 545,1

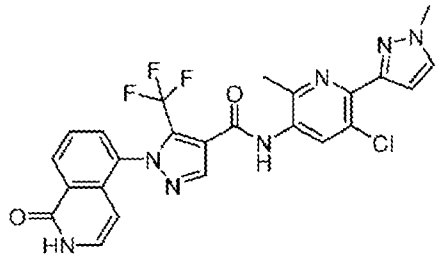
F. N-(5-cloro-6-(5-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 168**



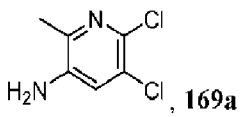
La N-(5-cloro-6-(5-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (180 mg, 0,28 mmol) en isopropanol (4 ml) se añadió a HCl concentrado (2 ml) y la reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 12 % al 42 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %), se recogieron las fracciones puras y el disolvente orgánico se concentró a presión reducida y se liofilizó hasta sequedad para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (36 mg, 23,9 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,65 (s, 2 H), 5,67 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,31 (t, J=6,53 Hz, 1 H), 7,68 (t, J=7,78 Hz, 1 H), 7,96 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 8,42-8,50 (m, 2H), 8,54-8,73 (m, 2 H), 8,90 (br s, 1 H), 11,27-11,47 (m, 1 H), 11,65 (br d, J=5,02 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 530,9.

Ejemplo 169

N-(5-cloro-2-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 169**



A. 5,6-dicloro-2-metilpiridin-3-amina, **169a**

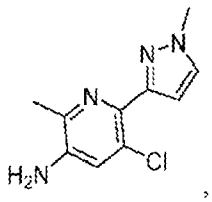


, **169a**

Se añadieron hierro (0,811 g, 14,5 mmol) y cloruro de amonio (0,775 g, 14,5 mmol) a una mezcla de 2,3-dicloro-6-metil-5-nitropiridina (0,60 g, 2,90 mmol) en metanol (20 ml), THF (40 ml) y agua (10 ml). La mezcla se agitó a 60 ºC durante 2 h. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla. El precipitado se recogió mediante filtración. El residuo

se lavó con acetato de etilo (100 x 3 ml). El filtrado se recogió y se concentró a presión reducida. Se añadió a la mezcla $NaHCO_3$ al 10 % (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 2). Las capas orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el filtrado se eliminó para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10:1 de éter de petróleo/acetato de etilo a 0:1 de éter de petróleo/acetato de etilo). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (0,45 g, 88 % de rendimiento).

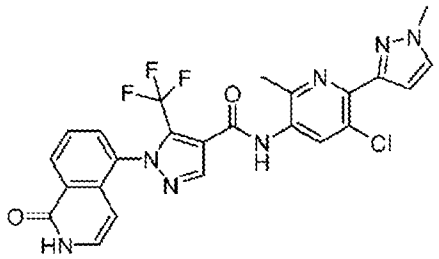
B. 5-cloro-2-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-amina, **169b**



, **169b**

Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejado con diclorometano (113 mg, 0,14 mmol) a una solución de la 5,6-dicloro-2-metilpiridin-3-amina (350 mg, 1,98 mmol), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (535 mg, 2,57 mmol) y acetato de potasio (582 mg, 5,93 mmol) en dioxano/agua (3:1, 10 ml) en una atmósfera de N_2 a 100 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 0/100). Se recogió el eluyente y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (315 mg, 72 % de rendimiento). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 222,9.

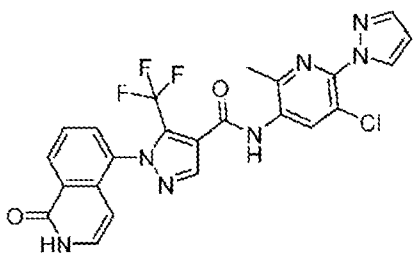
C. N-(5-cloro-2-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 169**



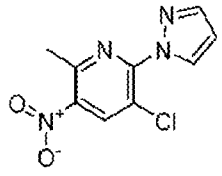
A una solución del ácido 1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (175 mg, 0,45 mmol) y 5-cloro-2-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-amina (110 mg, 0,49 mmol) y piridina (363 µl, 4,49 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió $POCl_3$ (68,9 mg, 0,45 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Se añadió agua (5 ml), se añadió $NaHCO_3$ sat. para ajustar el pH hasta 7-8 y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (5 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó después mediante HPLC preparativa (del 30 % al 60 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (105 mg, 44 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,52 (br s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 5,69 (br d, J=7,50 Hz, 1 H), 6,75 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 7,29 (br s, 1 H), 7,67 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,79 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,44 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 10,40 (s, 1 H), 11,62 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 527,9

Ejemplo 170

N-(5-cloro-2-metil-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 170**



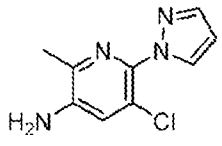
A. 3-cloro-6-metil-5-nitro-2-(1H-pirazol-1-il)piridina, **170a**



, 170a

Una solución de 2,3-dicloro-6-metil-5-nitropiridina (1,2 g, 5,80 mmol), 1H-pirazol (987 mg, 14,5 mmol) y carbonato de potasio (2,40 g, 17,4 mmol) en MeCN (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche y a 40 °C durante otras 8 h. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo (20 ml x 3). Se concentró el filtrado, dando un producto en bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 50/50). Se recogió el eluyente y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (650 mg, 47 % de rendimiento). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,77 (s, 3 H), 6,64 (t, J=1,76 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,49 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 8,84 (s, 1 H).

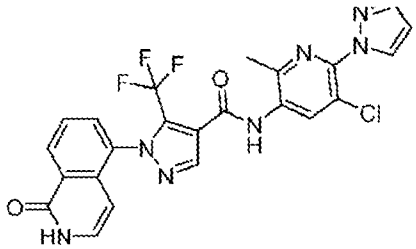
B. 5-cloro-2-metil-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina, **170b**



, 170b

Se añadieron hierro (0,761 g, 13,6 mmol) y cloruro de amonio (0,718 g, 13,6 mmol) a una mezcla de 3-cloro-6-metil-5-nitro-2- (1H-pirazol-1-il) piridina (0,650 g, 2,72 mmol) en metanol (5 ml), THF (10 ml) y agua (5 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. Se añadieron a la mezcla 10 ml de una solución saturada de NaHCO3, la mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (500 mg, 88 %).

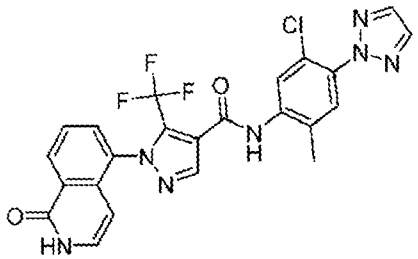
C. N-(5-cloro-2-metil-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 170**



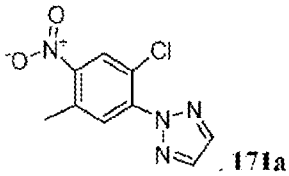
A una solución del ácido 1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (146 mg, 0,70 mmol) y la 5-cloro-2-metil-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina (200 mg, 0,58 mmol) en piridina (5 ml) se le añadió $POCl_3$ (108 µl, 1,16 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Se añadió agua (5 ml), se añadió $NaHCO_3$ sat. para ajustar el pH hasta 7-8 y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto. A continuación, el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (del 32 % al 62 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (160 mg, 53 %). RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,53 (br s, 3 H), 5,68 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 6,52-6,58 (m, 1 H), 7,27-7,33 (m, 1 H), 7,68 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 7,81 (d, J=1,32 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,27 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,44 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 10,54 (s, 1 H), 11,63 (br d, J=5,95 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 514,2

Ejemplo 171

N-(5-cloro-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 171**



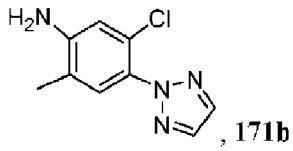
A. 2-(2-cloro-5-metil-4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol, **171a**



171a

La mezcla de 1,2-dicloro-4-metil-5-nitrobenceno (1,0 g, 4,85 mmol), 2H-1,2,3-triazol (0,32 ml, 5,83 mmol), carbonato de potasio (2,01 g, 14,56 mmol) y fluoruro de potasio (226 mg, 3,88 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. El sólido se recogió mediante filtración y, a continuación, se lavó con 50 ml de acetato de etilo. El disolvente se concentró para dar el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo de 100:0 a 50:50). El disolvente se concentró para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (180 mg, 15,5 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.69 (s, 1 H), 7,64 (d, J=1,00 Hz, 1 H), 7,40 (d, J=1,25 Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H) 2,11 (s, 3 H).

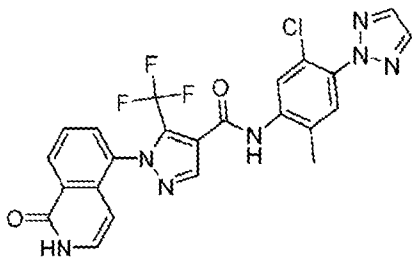
B. 5-cloro-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina, **171b**



171b

Se añadieron hierro (0,772 g, 13,8 mmol) y cloruro de amonio (0,74 g, 13,8 mmol) a una mezcla del 2-(2-cloro-5-metil-4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol (660 mg, 2,77 mmol) en metanol (4 ml), THF (6 ml) y agua (3 ml). La mezcla se agitó a 60 ºC durante 2 h. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla. El precipitado se recogió mediante filtración y el residuo se lavó con acetato de etilo (50 x 3 ml). El filtrado se recogió y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 10:1 a 1:1). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se concentró a presión reducida, para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,50 g, 95 % de rendimiento). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,97 (s, 2 H), 7,13 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 5,58 (s, 2 H), 3,33 (s, 2 H), 2,48 (br s, 2 H), 2,05 (s, 3 H).

C. N-(5-cloro-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 171**

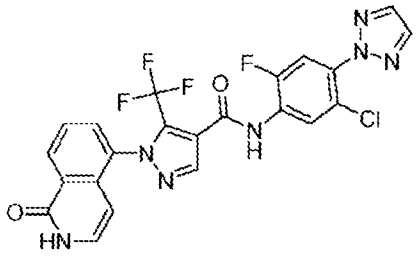


A una solución del ácido 1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 0,46 mmol) y la 5-cloro-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina (96,8 mg, 0,46 mmol) y piridina (220 mg, 2,78 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió $POCl_3$ (285 mg, 1,86 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió $NaHCO_3$ sat. para ajustar el pH hasta 9-10, y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color amarillo. A continuación, el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (del 35 % al 65 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %)

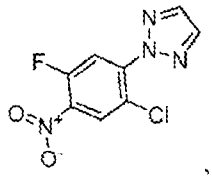
para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (131 mg, 54,7 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,60 (br d, J=5,51 Hz, 1 H), 10,35 (s, 1 H), 8,36-8,53 (m, 2 H), 8,13 (s, 2 H), 7,81-7,95 (m, 2 H), 7,59-7,68 (m, 2 H), 7,26 (dd, J=7,17, 6,06 Hz, 1 H), 5,66 (br d, J=7,50 Hz, 1 H), 2,27-2,37 (m, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 514,2

Ejemplo 172

N-(5-cloro-2-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 172**



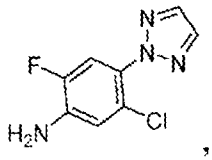
A. 2-(2-cloro-5-fluoro-4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol, **172a**



, **172a**

Una mezcla de 1-cloro-2,4-difluoro-5-nitrobenceno (3,0 g, 15,5 mmol), 2H-1,2,3-triazol (1,61 ml, 23,3 mmol) y carbonato de potasio (6,42 g, 46,5 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se agitó a 30 °C durante 2 h. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de diclorometano. El disolvente se concentró para dar el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo de 10:1 a 1:2). El disolvente se concentró para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (0,6 g, 16 %). RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,79 (br d, J=10,80 Hz, 1 H), 7,95 (s, 2 H), 8,32 (br d, J=7,06 Hz, 1 H).

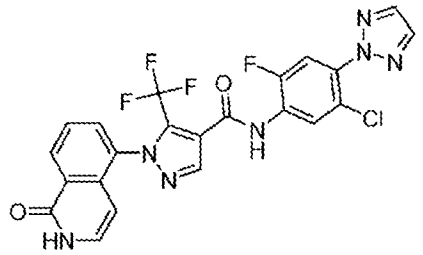
B. 5-cloro-2-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina, **172b**



, **172b**

Se añadieron hierro (0,692 g, 12,4 mmol) y cloruro de amonio (0,661 g, 12,4 mmol) a una mezcla de 2-(2-cloro-5-fluoro-4-nitrofenil)-2H-1,2,3-triazol (600 mg, 2,47 mmol) en metanol (20 ml), THF (40 ml) y agua (10 ml). La mezcla se agitó a 90 ºC durante 2 h. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla. El precipitado se recogió mediante filtración. El residuo se lavó con acetato de etilo (50 x 3 ml). El filtrado se recogió y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 10:1 a 0:1). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,50 g, 81 %). RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5,93 (s, 2 H), 6,93 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=11,25 Hz, 1 H), 7,99-8,04 (m, 2 H). LC-MS: (ES, *m/z):* $[M+1]^+$ 212,9

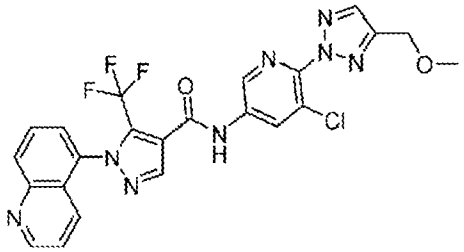
C. N-(5-cloro-2-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 172**



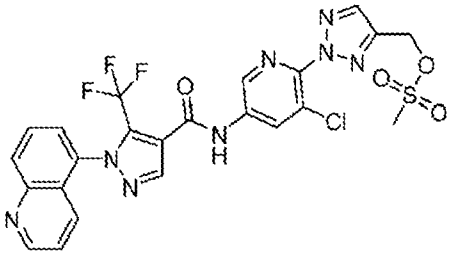
A una solución del ácido 1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (152 mg, 0,47 mmol) y la 5-cloro-2-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina (100 mg, 0,47 mmol) y piridina (149 mg, 1,888 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió $POCl_3$ (144 mg, 0,94 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió $NaHCO_3$ sat. para ajustar el pH hasta 9-10 y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto bruto se purificó luego mediante HPLC preparativa (del 32 % al 62 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (135 mg, 55,4 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5,67 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J=7,28, 5,95 Hz, 1 H), 7,65 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,86 (d, J=10,58 Hz, 1 H), 7,90-7,94 (m, 1 H), 8,18 (s, 2 H), 8,24 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,42 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 10,81 (s, 1 H), 11,60 (br d, J=5,07 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 518,0

Ejemplo 173

N-(5-cloro-6-(4-(metoximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 173**



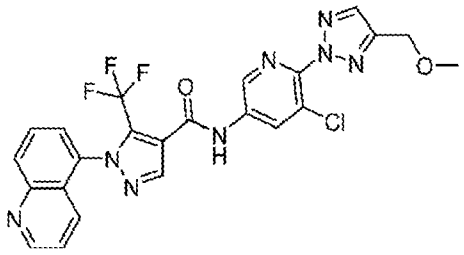
A. Metanosulfonato de (2-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il)metilo, **173a**



, **173a**

Una solución de la N-(5-cloro-6-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 136** (420 mg, 0,79 mmol) en DCM (8 ml) se enfrió hasta 0 °C, se añadió TEA (240 mg, 2,37) y, a continuación, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (136 mg, 1,19 mmol) La solución se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se concentró, se secó y se usó directamente en la siguiente etapa.

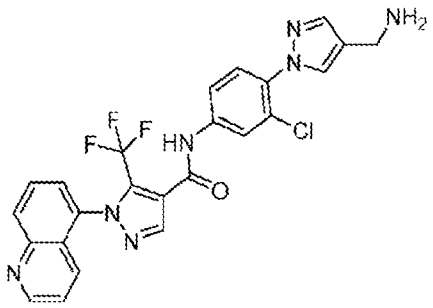
B. N-(5-cloro-6-(4-(metoximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 173**



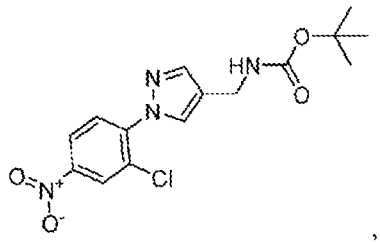
Una solución del metanosulfonato de (2-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-il)metilo (150 mg, 95 % puro, 0,24 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 31 % al 61 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se concentró a presión reducida, se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 19,3 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 3,44 (d, J=0,66 Hz, 3 H), 4,67 (s, 2 H), 7,61-7,66 (m, 1 H), 7,75 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,83 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 7,94-7,99 (m, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,33 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,72 (dd, J=2,21, 1,32 Hz, 1 H), 8,79 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,00 (d, J=3,97 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 528,9

Ejemplo 174

N-(4-(4-(Aminometil)-1H-pirazol-1-il)-3-clorofenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 174**



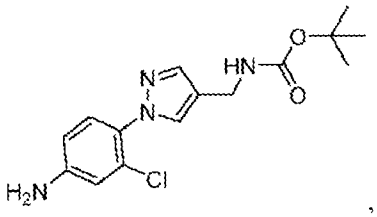
A. ((1-(2-cloro-4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de terc-butilo, **174a**



, **174a**

Se añadió carbonato de potasio (350 mg, 2,54 mmol) a una solución de 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (245 mg, 1,39 mmol), ((1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de terc-butilo (250 mg, 1,27 mmol) en MeCN (5 ml), la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo, que después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 10:1 a 1:1). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (440 mg, 98,4 % de rendimiento). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 353,0

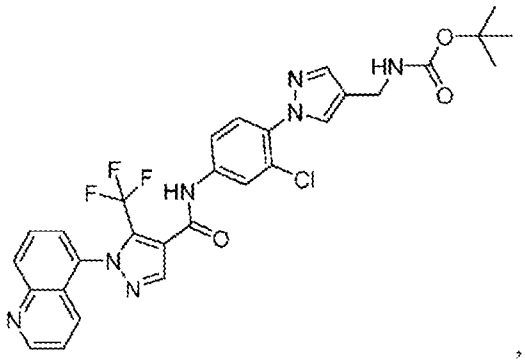
B. ((1-(4-amino-2-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de terc-butilo, **174b**



, **174b**

Se añadieron hierro (348,3 mg, 6,24 mmol) y NH_4Cl (333,6 mg, 6,24 mmol) a la mezcla del ((1-(2-cloro-4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de terc-butilo (440 mg, 1,25 mmol) en THF (20 ml), H_2O (5 ml), MeOH (5 ml), la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con EtOAc (20 ml x 2), los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad para dar un producto bruto en forma de un sólido de color marrón, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 20/80). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color marrón (388 mg, 96,4 %). LC-MS: (ES, *m/z):* $[M+1]^+$ 323,0

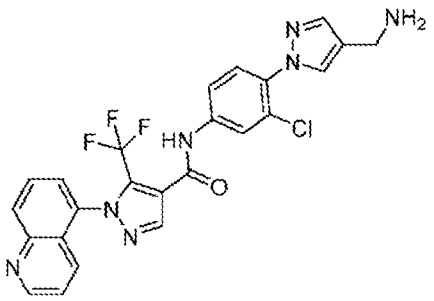
C. ((1-(2-cloro-4-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de terc-butilo, **174c**



, **174c**

El ((1-(4-amino-2-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de terc-butilo (140 mg, 0,43 mmol), el ácido 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **3b** (133,3 mg, 0,43 mmol) y DIEA (280,3 mg, 2,17 mmol) se disolvieron en DMF (4 ml) y se añadió HATU (247,4 mg, 0,65 mmol), la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. Se añadió $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml x 2), las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en forma de un sólido de color marrón (200 mg, 36,8 % de rendimiento). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 612,2

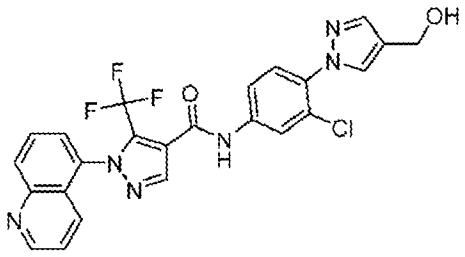
D. N-(4-(4-(Aminometil)-1H-pirazol-1-il)-3-clorofenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 174**



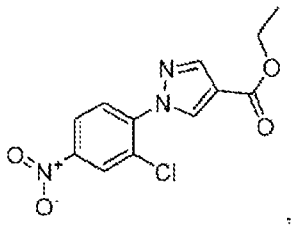
Se añadió HCl/dioxano (10 ml) al ((1-(2-cloro-4-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de terc-butilo (88 mg, 0,14 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 15 % al 45 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente orgánico se concentró a presión reducida y se liofilizó hasta sequedad para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (55 mg, 73,9 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,37 (1 H, d, J=3,76 Hz), 8,55 (1 H, s), 8,52 (1 H, s), 8,45 (1 H, s), 8,33 (1 H, t, J=8,16 Hz), 8,20 (1 H, s), 8,18-8,20 (1 H, m), 8,17 (1 H, s), 8,11-8,16 (1 H, m), 7,89 (1 H, s), 7,83 (1 H, dd, J=8,78, 2,26 Hz), 7,60 (1 H, d, J=8,78 Hz), 4,18 (2 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 513,0

Ejemplo 175

N-(3-cloro-4-(4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 175**



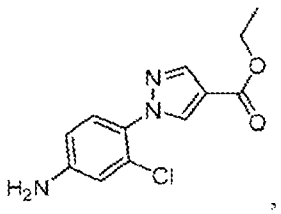
A. 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **175a**



, 175a

Se disolvió 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (334 mg, 1,90 mmol) en MeCN (10 ml), se añadieron 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (222,2 mg, 1,59 mmol) y carbonato de cesio (568 mg, 1,74 mmol) y se agitaron a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con EtOAc (20 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 70/30). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (400 mg, 85,3 % de rendimiento). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,90 (s, 1H), 8,58 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,36 (dd, J=2,5, 8,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,29 (q, J=7,1 Hz, 2H), 1,30 (t, J=7,2 Hz, 3H).

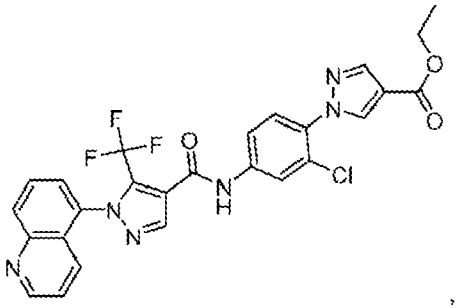
B. 1-(4-amino-2-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **175b**



, 175b

El 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (400 mg, 1,25 mmol) se disolvió en THF (10 ml), se añadieron hierro (453 mg, 8,12 mmol), NH_4Cl (434 mg, 2,12 mmol) y H_2O (10 ml), la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con EtOAc (20 ml x 3). Los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 70/30). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (280 mg, 74,2 % de rendimiento). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 266,1

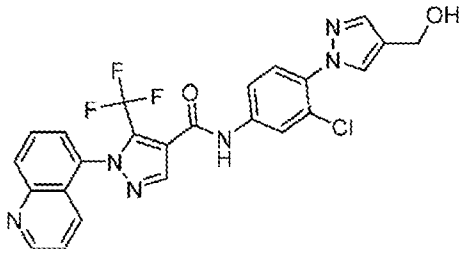
C. 1-(2-cloro-4-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **175c**



, 175c

El 1-(4-amino-2-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (130 mg, 0,49 mmol), el ácido 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **3b** (100 mg, 0,33 mmol) y piridina (38,6 mg, 0,49 mmol) se añadieron a DCM (10 ml), y se añadió gota a gota $POCl_3$ (74,9 mg, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 16 h. Se añadió $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 40/60). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (170 mg, 84,4 % de rendimiento).

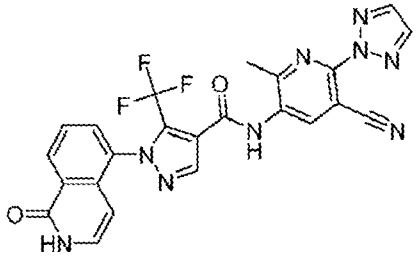
D. N-(3-cloro-4-(4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 175**



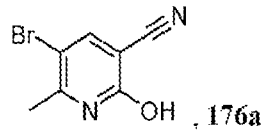
El 1-(2-cloro-4-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (170 mg, 90 % puro, 0,28 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se agitó a 0 °C, se añadió lentamente LiAlH 4 (83,4 mg, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 40 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (10 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 25 % al 55 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente orgánico se concentró a presión reducida, se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (34 mg, 24,1 % de rendimiento). RMN de ^{1} H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,12 (br s, 1H), 9,16 (br s, 1H), 8,63 (br s, 1H), 8,41 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 8,16 (br s, 1H), 8,11-7,93 (m, 3H), 7,82 (br s, 3H), 7,69 (br s, 1H), 7,60 (br s, 1H), 4,46 (br s, 2H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 512,9

Ejemplo 176

N-(5-ciano-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 176**



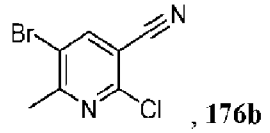
A. 5-bromo-2-hidroxi-6-metilnicotinonitrilo, **176a**



176a

Se añadió gota a gota 1-bromopirrolidin-2,5-diona (26,54 g, 149,1 mmol) a una solución de 2-hidroxi-6-metilnicotinonitrilo (10 g, 74,6 mmol) en DMF (120 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. Se añadió una solución saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3). Las capas orgánicas separadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el filtrado se concentró para proporcionar el producto en forma de un sólido de color negro (14 g, 79 % de rendimiento). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 212,8

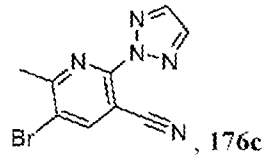
B. 5-bromo-2-cloro-6-metilnicotinonitrilo, **176b**



176b

El 5-bromo-2-hidroxi-6-metilnicotinonitrilo (14 g, 58,65 mmol) en tricloruro de fosforilo (101,4 g, 661,2 mmol) se agitó a 80 °C durante la noche. El tricloruro de fosforilo se concentró. Se añadió gota a gota una solución saturada de $NaHCO_3$ (1000 ml) al residuo para ajustar el pH hasta 7-8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 3). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto en forma de un sólido de color negro (9 g, 66 % de rendimiento).

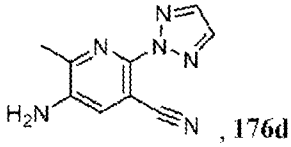
C. 5-bromo-6-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo, **176c**



176c

Una solución del 5-bromo-2-cloro-6-metilnicotinonitrilo (8,5 g, 36,7 mmol), 2H-1,2,3-triazol (5,07 g, 73,4 mmol) y carbonato de potasio (15,2 g, 110,2 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo (200 ml x 3). Se concentró el filtrado produciendo un producto en bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 30/70). Se recogió el eluyente y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (7 g, 72 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,71 (s, 3 H), 8,31 (s, 2 H), 8,90 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 264,0

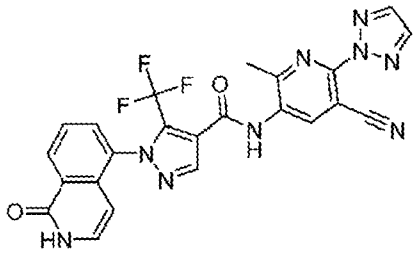
D. 5-amino-6-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo, **176d**



176d

Se añadieron diacetato de paladio (170 mg, 0,76 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (438 mg, 0,76 mmol) a una solución de 5-bromo-6-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (2,0 g, 7,57 mmol), carbamato de terc-butilo (1331 mg, 11,36 mmol) y carbonato de cesio (7,40 g, 22,7 mmol) en dioxano bajo burbujeo de N_2. La reacción se agitó a 120 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 0/100). El eluyente se recogió y el disolvente se concentró a presión reducida para dar 5-amino-6-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo en forma de un sólido de color amarillo (300 mg, 18 %), LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 200,8 y (5-ciano-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo (600 mg, 26 %).

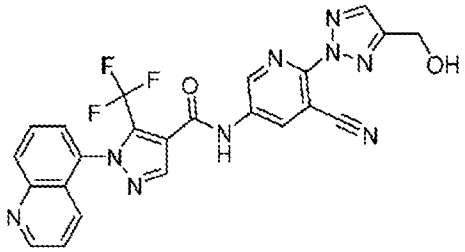
E. N-(5-ciano-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 176**



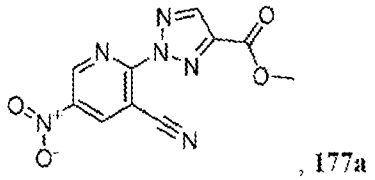
A una solución del ácido 1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (132 mg, 0,41 mmol) y el 5-amino-6-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (90 mg, 0,45 mmol) y piridina (129 mg, 1,64 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió $POCl_3$ (125 mg, 0,82 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió una solución saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color amarillo. A continuación, el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (del 28 % al 58 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (65 mg, 31 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,64 (s, 3 H), 5,66 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 7,24-7,31 (m, 1 H), 7,66 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,29 (s, 2 H) 8,42 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 10,64 (br s, 1 H), 11,61 (br d, J=5,07 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 505,9

Ejemplo 177

N-(5-ciano-6-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 177**



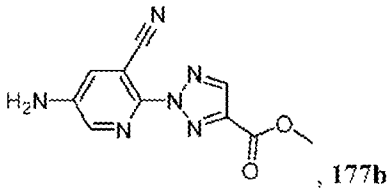
A. 2-(3-ciano-5-nitropiridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo, **177a**



, **177a**

Se añadió carbonato de potasio (376,5 mg, 2,72 mmol) a una solución de 2-cloro-5-nitronicotinonitrilo (500 mg, 2,72 mmol) y 1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (415,5 mg, 3,27 mmol) en MeCN (10 ml). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h, se filtró y el residuo resultante se lavó con EtOAc (50 ml x 3). Los filtrados se concentraron a presión reducida. Se añadió EtOAc (10 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, se filtró y el sólido resultante se recogió y se secó a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (550 mg, 73,6 % de rendimiento).

B. 2-(5-amino-3-cianopiridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo, **177b**

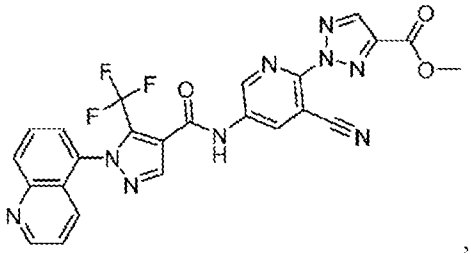


, **177b**

El 2-(3-ciano-5-nitropiridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (550 mg, 2,0 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y se añadieron metanol (10 ml), hierro (1,12 g, 20,0 mmol), NH_4Cl (1,07 g, 20,0 mmol) y H_2O (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la

almohadilla se lavó con EtOAc (20 ml x 3). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo de 10:1 a 1:1). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (180 mg, 31,2 % de rendimiento). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,70-8,54 (m, 1H), 8,10 (d, J=2,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J=2,6 Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 3,89 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): [M+1]$^+$ 245,1

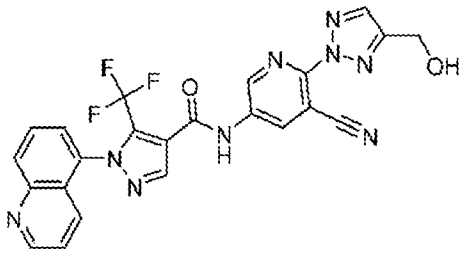
C. 2-(3-ciano-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo, **177c**



, **177c**

El 2-(3-ciano-5-nitropiridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (155 mg, 0,63 mmol), el ácido 1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **3b** (230 mg, 0,75 mmol) y piridina (297 mg, 3,76 mmol) se añadieron al DCM (10 ml), se añadió gota a gota $POCl_3$ (384 mg, 2,509 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió $NaHCO_3$ sat. para ajustar el pH hasta 9-10, se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en forma de un sólido de color amarillo (450 mg, 98,7 % de rendimiento). LC-MS: (ES, *m/z*): [M+1]$^+$ 533,9

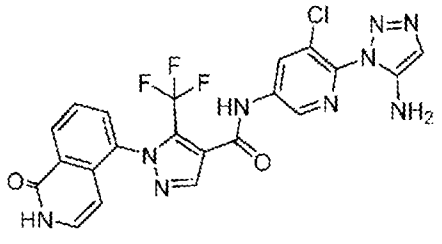
D. N-(5-ciano-6-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 177**



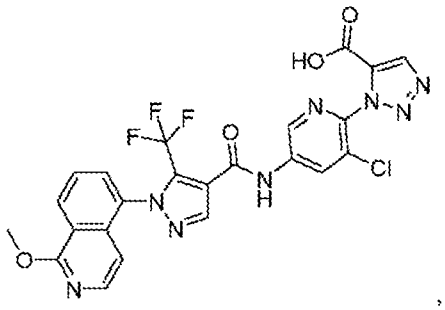
El 2-(3-ciano-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (400 mg, 730 % puro, 0,55 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y la reacción se agitó a 0 °C, a continuación se añadió lentamente LiAlH 4 (167 mg, 4,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 10 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa. Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se concentró a presión reducida, se liofilizó hasta sequedad para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro (20 mg, 6,9 % de rendimiento). RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,27 (d, J=3,7 Hz, 1H), 9,07 (br s, 1H), 8,89 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,51-8,43 (m, 2H), 8,39 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,24 (t, J=8,2 Hz, 1H), 8,13-8,07 (m, 2H), 8,03 (dd, J=5,1, 8,6 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H). LC-MS: (ES, *m/z*): [M+1]$^+$ 506,1

Ejemplo 178

N-(6-(5-amino-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 178**



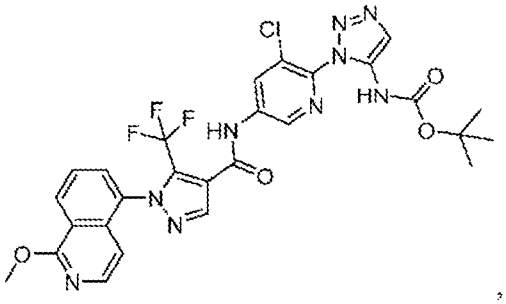
A. Ácido 1-(3-cloro-5-(1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico, **178a**



, **178a**

Se añadió hidróxido de litio (139 mg, 5,8 mmol) a una solución del 1-(3-cloro-5-(1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metilo (750 mg, 1,16 mmol) en THF/H_2O (2:1, 6 ml), la mezcla se hizo reaccionar a 25 °C durante 2 h. El disolvente se concentró a presión reducida, se añadió una solución de HCl 1 M a la mezcla para ajustar el pH hasta ~5 y se formó un sólido. El sólido se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar el producto (600 mg, 88,7 % de rendimiento). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 559,0

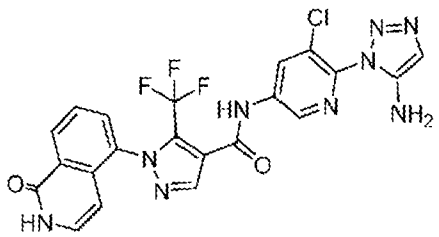
B. (1-(3-cloro-5-(1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)carbamato de terc-butilo, **178b**



, **178b**

A una solución del ácido 1-(3-cloro-5-(1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico (550 mg, 0,94 mmol) en terc-butanol (10 ml) en una atmósfera de N_2 se le añadieron DPPA (311 mg, 1,13 mmol) y TEA (286 mg, 2,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche, se añadió $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo de 2:1 a acetato de etilo). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (180 mg, 27,9 % de rendimiento). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 630,2

C. N-(6-(5-amino-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 178**

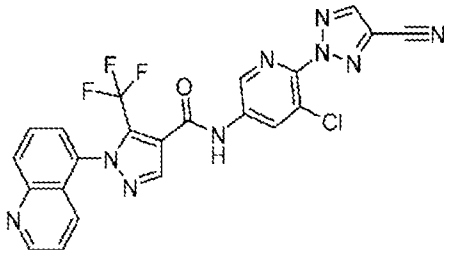


Al (1-(3-cloro-5-(1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-5-il)carbamato de terc-butilo (180 mg, 0,26 mmol) y HCl concentrado (2 ml) se añadió isopropanol (4 ml) y se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa. Se recogieron las fracciones puras y el disolvente orgánico se concentró a presión reducida, se liofilizó hasta sequedad

para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (31,2 mg, 22,7 % de rendimiento). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5,63 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,26 (t, J=6,73 Hz, 1 H), 7,64 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,92 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,41 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,63 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,84 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 11,30 (s, 1 H), 11,61 (br d, J=5,29 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 515,9

Ejemplo 179

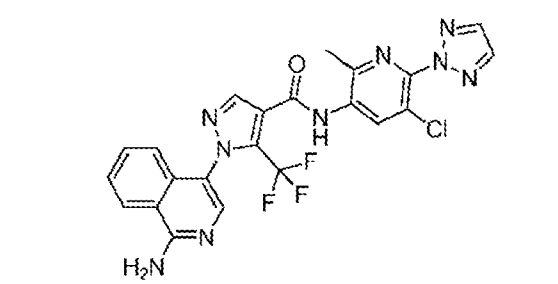
N-(5-cloro-6-(4-ciano-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 179**



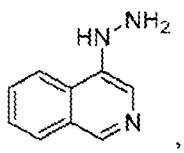
Se añadió $POCl_3$ (348,6 mg, 2,27 mmol) a una solución de la 2-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (120 mg, 0,23 mmol) en CH_3Cl (8 ml). La mezcla se hizo reaccionar a 80 °C durante 1 h, se añadió $NaHCO_3$ al 10 % (10 ml) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo. Se purificó el producto en bruto por cromatografía líquida de alta resolución preparativa. Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se concentró a presión reducida, se liofilizó hasta sequedad para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (82 mg, 69,7 % de rendimiento). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,72 (br s, 2 H), 7,93-8,08 (m, 2 H), 8,37 (br d, J=8,03 Hz, 1 H), 8,69 (br s, 1 H), 8,79 (br d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,93-9,04 (m, 2 H), 9,10 (br s, 1 H), 11,53 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 515,9

Ejemplo 180

1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 180**



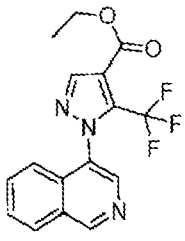
A. 4-hidrazinilisoquinolina, **180a**



, **180a**

A una solución en agitación de isoquinolin-4-amina (15 g, 104,04 mmol) en HCl (150 ml, 5 mol/l) a 0 °C se añadió una solución de nitrito de sodio (10,77 g, 156,06 mmol) en agua (15 ml) por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se añadió gota a gota una solución de $SnCl_2.2H_2O$ (58,69 g, 260,10 mmol) disuelta en HCl (27 ml, 12 mol/l) La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se ajustó hasta un pH de 12-14 con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20 %. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (1000 ml x 3). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto **180a** (15,8 g, 95,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color marrón, que se usó directamente en la siguiente etapa.

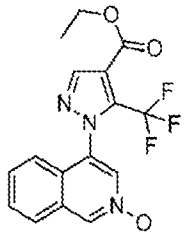
B. 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **180b**



180b

Una solución de la 4-hidrazinilisoquinolina, **180a** (15,8 g, 99,25 mmol), el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (35,758 g, 148,88 mmol), trietilamina (30,074 g, 297,76 mmol) en EtOH (200 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo de 100:1 a 20:1). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar **180b** (16 g, 41,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 336,0.

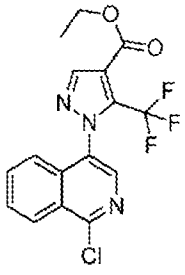
C. 2-Óxido de 4-(4-(etoxicarbonil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolina, **180c**



180c

Una solución del 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **180b** (16 g, 41,44 mmol), ácido 3-clorobenzoperoxoico (26,817 g, 124,32 mmol) en CH_2Cl_2 (300 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se templó con $NaHCO_3$ sat. (1000 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **180c** (11 g, 74,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 352,0.

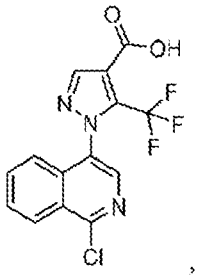
D. 1-(1-Cloroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **180d**



180d

La 2-óxido de 4-(4-(etoxicarbonil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolina, **180c** (11 g, 30,81 mmol) se añadió a una solución de $POCl_3$ (20 ml, 214,57 mmol) en $CHCl_3$ (40 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo de 20:1 a 5:1). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar **180d** (10 g, 70,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z M+1: 370,0. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,44-8,53 (m, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,79-7,87 (m, 2 H), 7,27-7,32 (m, 1 H), 4,42 (q, J=7,20 Hz, 2 H), 1,42 (t, J=7,17 Hz, 3 H)

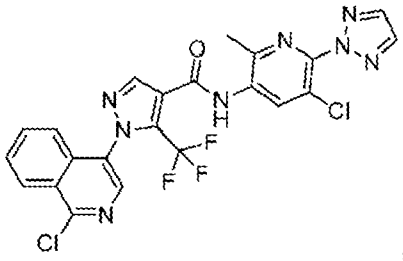
E. Ácido 1-(1-cloroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **180e**



, **180e**

Se añadió LiOH (1,825 g, 43,49 mmol) a una solución del 1-(1-cloroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **180d** (10 g, 21,75 mmol), THF (100 ml) en agua (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla se añadió $KHSO_4$ al 5 % para ajustar el pH a 3-4. Se añadieron agua (1000 ml) y acetato de etilo (1000 ml) a la mezcla. La capa orgánica se lavó con salmuera (500 ml), se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para proporcionar **180e** (9,7 g, rendimiento >100 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS (ESI) m/z M+1: 341,9.

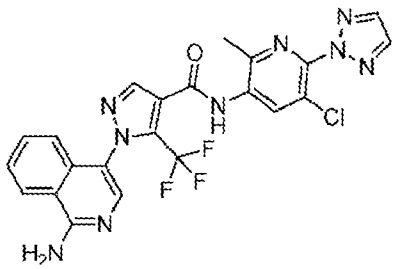
F. N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-cloroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **180f**



, **180f**

Se añadió $POCl_3$ (302,082 mg, 1,97 mmol) a una solución del ácido 1-(1-cloroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **180e** (350 mg, 0,99 mmol), la 5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (206,504 mg, 0,99 mmol), piridina (194,795 mg, 2,46 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. Se añadió agua (50 ml) y CH_2Cl_2 (50 ml) a la mezcla. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo de 20:1 a 0: 100). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar **180f** (310 mg, 58,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z M+1: 532,9.

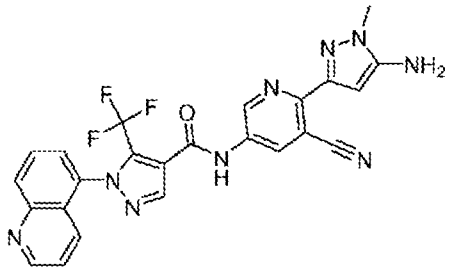
G. 1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 180**



Una solución de N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-cloroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **180f** (290 mg, 0,54 mmol), $NH_3.H_2O$ (3 ml) en dioxano (3 ml) se agitó a 120 °C durante 5 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 20 % al 50 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se concentró a presión reducida. La capa acuosa se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (100,5 mg, 34,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 513,9; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,71 (s, 1 H), 9,01-9,45 (m, 2 H), 8,66 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,16 (s, 2 H), 7,92-8,00 (m, 1 H), 7,82 (t, J=7,61 Hz, 1 H), 7,04 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 2,53 (s, 3 H).

Ejemplo 181

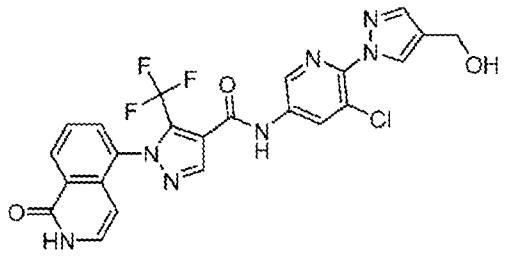
N-(6-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-cianopiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 181**



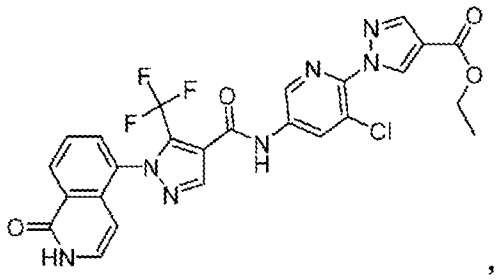
A una solución del ácido 3-(3-ciano-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (165 mg, 0,31 mmol) en DMF (10 ml) en una atmósfera de N_2 se le añadieron DPPA (92,2 mg, 0,34 mmol) y TEA (92,5 mg, 0,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa. Se recogieron las fracciones puras, el disolvente orgánico se concentró a presión reducida y se liofilizó hasta sequedad para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (35 mg, 22,1 % de rendimiento). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,14 (1 H, s), 9,00-9,07 (2 H, m), 8,54-8,61 (2 H, m), 8,32 (1 H, d, J=8,82 Hz), 7,87-7,99 (2 H, m), 7,64-7,70 (1 H, m), 7,57-7,63 (1 H, m), 5,93 (1 H, s), 3,62 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 504,0

Ejemplo 182

N-(5-cloro-6-(4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 182**



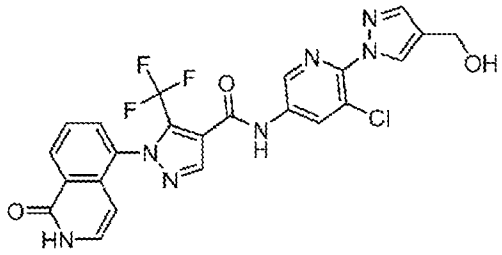
A. 1-(3-cloro-5-(1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **182a**



, **182a**

A una solución del ácido 1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (556 mg, 1,92 mmol) y el 1-(5-amino-3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (559 mg, 2,06 mmol) y piridina (816 mg, 10,3 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió $POCl_3$ (791 mg, 5,16 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (470 mg, 47,8 %). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 572,0

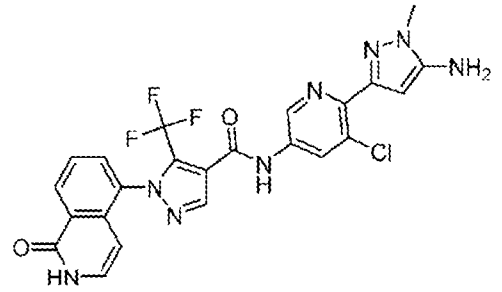
D. N-(5-cloro-6-(4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 182**



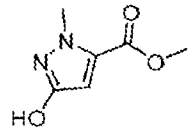
El 1-(3-cloro-5-(1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (470 mg, 0,82 mmol) se disolvió en THF (25 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió $LiAlH_4$ (156 mg, 4,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se templó mediante la adición de 0,15 ml de H_2O, seguida de 0,15 ml de NaOH acuoso al 15 % y 0,45 ml de H_2O. Se añadieron CH_2Cl_2/MeOH (10/1, 100 ml) y Na_2SO_4, se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas. El residuo resultante se lavó con CH_2Cl_2/MeOH (10/1, 100 ml x 2). El filtrado se concentró hasta sequedad para dar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa. Las fracciones puras se recogieron, se concentraron a presión reducida y se liofilizaron hasta sequedad para proporcionar el producto (150 mg, 34,4 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,75 (br s, 1H), 8,62 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,56 (dd, J=0,8, 8,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 5,95-5,90 (m, 1H), 4,62 (s, 2H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 529,9

Ejemplo 183

N-(6-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 183**



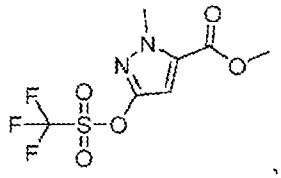
A. 3-Hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo, **183a**



183a

Se añadió TEA (44,2 ml, 316,7 mmol) a una solución de sulfato de metilhidrazina (20,3 g, 140,7 mmol) en H_2O (100 ml) y MeOH (200 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla but-2-inedioato de dimetilo (20 g, 140,7 mmol), la mezcla se agitó durante 18 h a 70 °C, después se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (3,65 g, 16,6 % de rendimiento).

B. 1-Metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo, **183b**

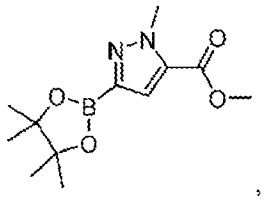


183b

El 3-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (3,65 g, 23,4 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (70 ml) y la reacción se enfrió a -5 °C. Se añadieron a la mezcla TEA (6,52 ml, 46,8 mmol) y anhídrido trifluorometano sulfónico (7,87 ml, 46,8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla se vertió en 60 ml de H_2O, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). Los extractos combinados se

lavaron con agua. Las capas orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el filtrado se concentró para dar un aceite de color marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 10:1 a 1:1). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo (6 g, 86,1 % de rendimiento). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 288,9

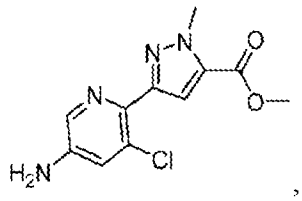
C. 1-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo, **183c**



, **183c**

El 1-metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (3,0 g, 10,07 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,81 g, 11,08 mmol) y acetato de potasio (2,97 g, 30,21 mmol) se añadieron al dioxano (20 ml), se añadieron a la mezcla [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1:1) (412 mg, 0,50 mmol) y dppf (279 mg, 0,50 mmol) en una atmósfera de N_2, y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color negro, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 60/40). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (2,5 g, 93,3 % de rendimiento).

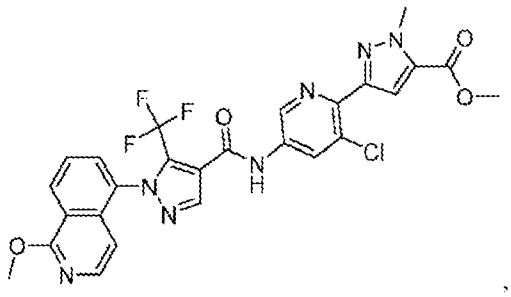
D. 3-(5-amino-3-cloropiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo, **183d**



, **183d**

El 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,76 mmol), 5,6-dicloropiridin-3-amina (0,61 g, 3,76 mmol) y carbonato de potasio (1,56 g, 11,3 mmol) se añadieron a dioxano/agua (9:1, 20 ml) y la reacción se purgó con N_2. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1:1) (0,31 g, 0,38 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró, los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color negro, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 0/100). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color negro (560 mg, 46,5 % de rendimiento). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 267,0

E. 3-(3-cloro-5-(1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo, **183e**

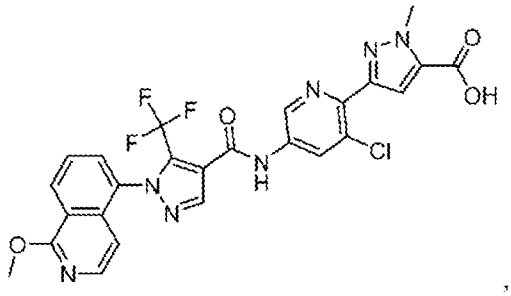


, **183e**

A una solución del ácido 1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (315,4 mg, 0,94 mmol), el 3-(5-amino-3-cloropiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (300 mg, 0,94 mmol) y piridina (0,38 ml, 4,68 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le añadió $POCl_3$ (0,34 ml, 3,74 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h, se añadieron 20 ml de $NaHCO_3$ sat. y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color marrón. A continuación, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 1:0 a acetato de etilo) para

proporcionar el producto en forma de un aceite de color marrón (340 mg, 48,1 % de rendimiento). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 586,1

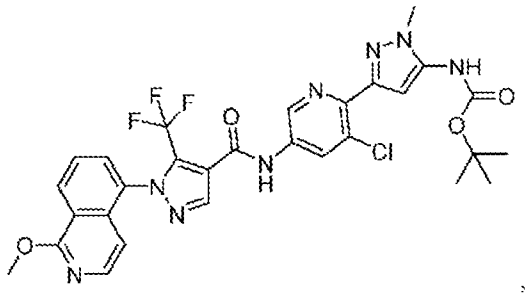
F. Ácido 3-(3-cloro-5-(1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico, **183f**



, **183f**

Se añadió hidróxido de sodio (27,0 mg, 0,67 mmol) a una solución del 3-(3-cloro-5-(1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (340 mg, 0,45 mmol) en THF/H_2O (3:1, 8 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida y se añadió agua (10 ml) a la mezcla. La mezcla se ajustó hasta un pH de 5 usando HCl 1M, y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un aceite de color marrón (250 mg, 78,4 % de rendimiento). LC-MS: (ES, *m/z):* $[M+1]^+$ 572,0

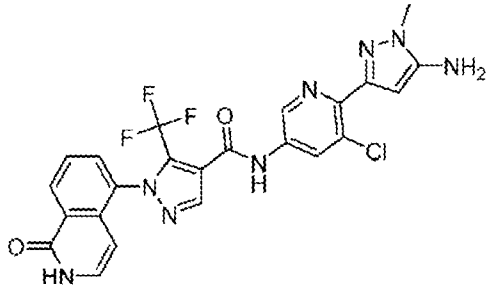
G. (3-(3-cloro-5-(1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbamato de terc-butilo, **183g**



, **183g**

A una solución del ácido 3-(3-cloro-5-(1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5- (trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (200 mg, 0,28 mmol) en terc-butanol (8 ml) en una atmósfera de N_2 se le añadió DPPA (85,4 mg, 0,31 mmol) y TEA (85,6 mg, 0,85 mmol) y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto bruto en forma de un aceite de color marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo de 1:0 a acetato de etilo). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un aceite de color marrón (150 mg, 78,2 % de rendimiento). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 643,1

H. N-(6-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 183**

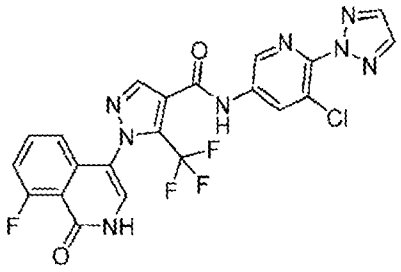


Se añadió HCl concentrado (2 ml) a una solución del (3-(3-cloro-5-(1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbamato de terc-butilo (120 mg, 0,18 mmol) en isopropanol

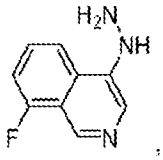
(4) ml), a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa. Se recogieron las fracciones puras y el disolvente orgánico se concentró a presión reducida, el sólido se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (72 mg, 73,3 % de rendimiento). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,61 (1 H, br d, J=5,73 Hz), 11,16 (1 H, s), 8,86-8,92 (1 H, m), 8,53 (1 H, s), 8,44 (1 H, s), 8,41 (1 H, d, J=8,16 Hz), 7,91 (1 H, d, J=7,72 Hz), 7,64 (1 H, t, J=7,72 Hz), 7,23-7,29 (1 H, m), 6,18 (1 H, s), 5,62 (1 H, d, J=7,28 Hz), 3,67 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 528,9

Ejemplo 184

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 184**



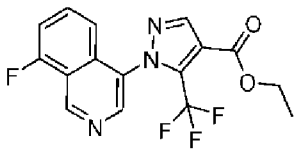
A. 8-Fluoro-4-hidrazinilisoquinolina, **184a**



184a

Se agitaron {Pd (cinamilo)Cl}$_2$ (34,4 mg, 0,066 mmol) y Mor-DalPhos (61,5 mg, 0,13 mmol) en dioxano (5 ml) a temperatura ambiente durante 10 min en una atmósfera de N_2, se añadieron terc-butóxido de sodio (255 mg, 2,65 mmol) y 4-bromo-8-fluoroisoquinolina (300 mg, 1,33 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente con agitación durante 5 min en una atmósfera de N_2, y la mezcla se trató con monohidrato de hidrazina (133 mg, 2,65 mmol) a 50 °C durante 2 h en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto en forma de un sólido de color marrón (240 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa.

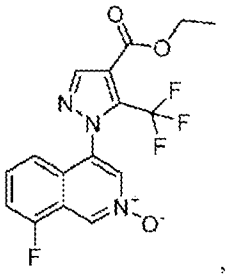
B. 1-(8-Fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **184b**



184b

Una solución que consistía en el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f**(1,63 g, 6,77 mmol), 8-fluoro-4-hidrazinilpiridina (800 mg, 4,52 mmol) y etanol (20 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h antes de enfriarla a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida y, a continuación, se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100:0 a 80:20) para proporcionar el producto en forma de un aceite de color marrón (820 mg, 47,6 %). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 353,9

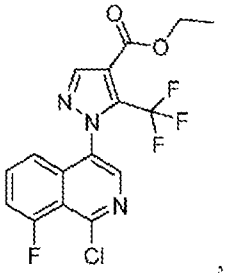
C. 2-Óxido de 4-(4-(etoxicarbonil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-8-fluoroisoquinolina, **184c**



, **184c**

Se añadió m-CPBA (791,6 mg, 4,59 mmol) a una solución del 1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (700 mg, 92,6 % puro, 1,84 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h, se añadieron a la mezcla 40 ml de una solución saturada de Na_2CO_3 y la mezcla se extrajo con 50 ml de CH_2Cl_2. La capa orgánica se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100:0 a 60:40). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo (675 mg, 99,6 % de rendimiento). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 369,9

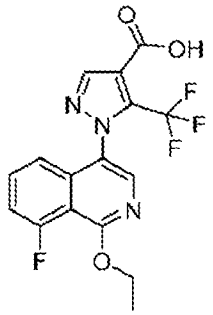
D. 1-(1-cloro-8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **184d**



, **184d**

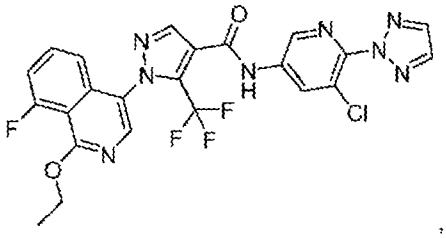
Se añadió $POCl_3$ (5 ml) a una solución del 2-óxido de 4-(4-(etoxicarbonil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-8-fluoroisoquinolina (650 mg, 1,76 mmol) en cloroformo (15 ml). La mezcla se hizo reaccionar a 70 °C durante 2 h. Se añadió a la mezcla una solución saturada de Na_2CO_3 (30 ml) y la mezcla se extrajo con 30 ml de CH_2Cl_2. La capa orgánica se concentró a presión reducida, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100:0 a 85:15). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un aceite incoloro (400 mg, 58,6 % de rendimiento).

E. Ácido 1-(1-etoxi-8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **184e**



Se añadió hidróxido de litio (124 mg, 5,16 mmol) a una solución del 1-(1-cloro-8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (400 mg, 1,03 mmol) en etanol/agua (1:1, 10 ml). La mezcla se hizo reaccionar a 23 °C durante 2 h y el disolvente se concentró a presión reducida, se añadió una solución de HCl 1 M a la mezcla para ajustar el pH hasta ~ 5 y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color marrón (335 mg, 44,5 % de rendimiento). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 370,0

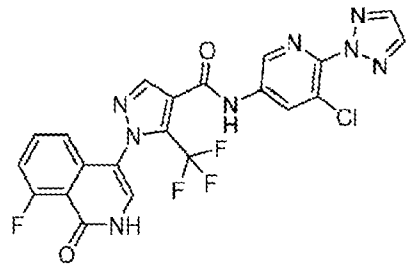
F. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-etoxi-8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **184f**



, **184f**

A una solución del ácido 1-(1-etoxi-8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (280 mg, 50,6 % de pureza, 0,38 mmol), 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **1j** (75,1 mg, 0,38 mmol) y piridina (91 mg, 1,15 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió $POCl_3$ (70,6 mg, 0,46 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h, se añadieron 10 ml de $NaHCO_3$ saturado y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color marrón (258 mg, 68,8 %). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 547,0

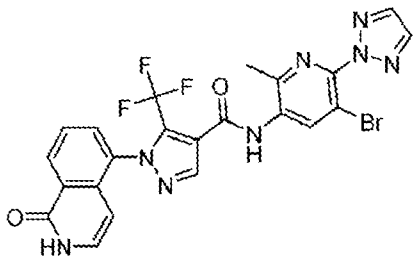
G. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 184**



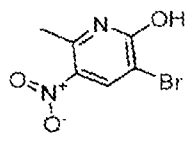
Se añadió HCl concentrado (2 ml) a una solución de la N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-etoxi-8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (75 mg, 0,14 mmol) en isopropanol (4 ml), y la mezcla fue se hizo reaccionar a 60 °C durante 2 h. El disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto, que se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 21 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,48 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J=11,69, 8,16 Hz, 1 H), 7,73 (td, J=8,16, 4,85 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=6,39 Hz, 1 H), 8,16 (s, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 8,64 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,82 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 11,22 (s, 1 H), 11,83 (d, J=6,62 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 518,9

Ejemplo 185

N-(5-bromo-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 185**



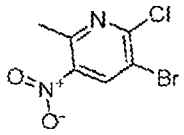
A. 3-bromo-6-metil-5-nitropiridin-2-ol, **185a**



, **185a**

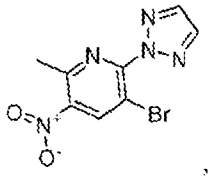
A una suspensión enfriada en baño de hielo de 6-metil-5-nitropiridin-2-ol (10 g, 64,9 mmol) en DMF (100 ml) se añadió N-bromosuccinimida (13,9 g, 77,9 mmol) en porciones en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 67 °C durante una noche, se enfrió a 0 °C y se añadieron 500 ml de agua a la mezcla. El sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (9,2 g, 60,9 % de rendimiento).

B. 3-bromo-2-cloro-6-metil-5-nitropiridina, **185b**



El 3-bromo-6-metil-5-nitropiridin-2-ol (9,2 g, 36,7 mmol) en $POCl_3$ (56,2 g, 366,7 mmol) se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se vertió lentamente en agua (800 ml) y se formó un sólido. El sólido se recogió y se secó para proporcionar el producto deseado (7,5 g, 81,4 % de rendimiento).

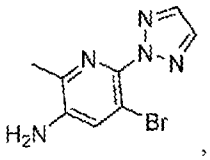
C. 3-bromo-6-metil-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina, **185c**



, **185c**

Una solución de la 3-bromo-2-cloro-6-metil-5-nitropiridina (7,5 g, 29,83 mmol), 2H-1,2,3-triazol (3,09 g, 44,74 mmol) y carbonato de potasio (12,37 g, 89,48 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo (30 ml x 3). Se concentró el filtrado produciendo un producto en bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 20/80). Se recogió el eluyente y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (5 g, 59 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,76 (s, 3 H), 8,28 (s, 2 H), 9,05 (s, 1 H).

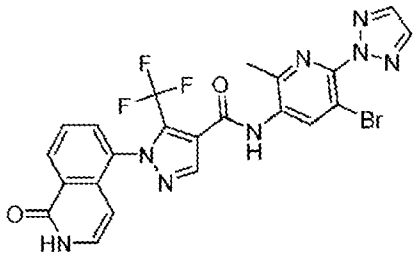
D. 5-bromo-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **185d**



, **185d**

La 3-bromo-6-metil-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina (4,0 g, 14,1 mmol) se añadió a la mezcla de hierro (7,86 g, 140,8 mmol), NH_4Cl (7,53 g, 140,8 mmol) en THF (20 ml) y agua (7 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto en forma de un aceite de color marrón, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 30:70 a 80:20). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (2,3 g, 64,3 % de rendimiento). LC-MS: (ES, *m/z):* $[M+1]^+$ 256,0

E. N-(5-bromo-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 185**

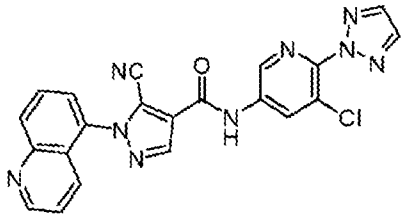


A una solución del ácido 1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (190 mg, 0,58 mmol) y la 5-bromo-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (147 mg, 0,58 mmol) y piridina (137 mg, 1,74 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió $POCl_3$ (106 mg, 0,69 mmol) gota a gota. Se añadió Se añadió $NaHCO_3$ sat. (10 ml) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color marrón. El aceite de color marrón se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución

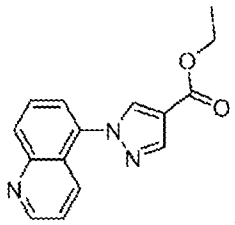
preparativa (del 35 % al 65 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (125,5 mg, 38,3 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,51 (s, 3 H), 5,65 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J=7,28, 5,95 Hz, 1 H), 7,65 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 7,92 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,41 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,51 (d, J=5,73 Hz, 2 H), 10,59 (s, 1 H), 11,62 (br d, J=5,51 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 561,1

Ejemplo 186

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-ciano-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 186**



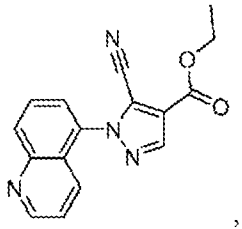
A. 1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **186a**



, **186a**

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se combinaron 4-pirazolcarboxilato de etilo (500 mg, 3,6 mmol), 5-bromoquinolina (816 mg, 3,9 mmol), catalizador RockPhos G3 (150 mg, 0,18 mmol), K_3PO_4 (1,52 g, 7,1 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y se bombeó y se rellenó con N_2 varias veces. La reacción se calentó a reflujo durante 5 h, se enfrió y se concentró. La mezcla de reacción se repartió entre agua y CH_2Cl_2. La capa acuosa se extrajo una vez con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con NaOH 1 M. Las capas orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el filtrado se concentró para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 40 g, gradiente de 30-70 % de EtOAc/hexano). Rendimiento = 375 mg (35 %). MS (ESI): *m/z* 268 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,00 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,28-8,24 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 4,38 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

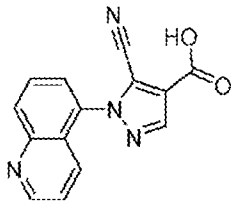
B. 5-ciano-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **186b**



, **186b**

En un vial de 4 ml se añadieron 1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (100 mg, 0,37 mmol) y THF (1 ml). Se añadió TMPMgCl•LiCl (0,56 ml de una solución 1 M en THF/tolueno, 0,56 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió cianuro de p-toluenosulfonilo sólido (102 mg, 0,56 mmol) en una porción. La reacción se dejó agitar durante la noche y, a continuación, se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Se añadió MeOH para disolver el precipitado, y la capa orgánica homogénea se secó (Na_2SO_4), se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se disolvió en CH_2Cl_2 caliente y, a continuación, se filtró. El filtrado se concentró y se purificó posteriormente mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g, gradiente de 5-60 % de EtOAc/hexano). Rendimiento = 69 mg (63 %). MS (ESI): *m/z* 293 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,05 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,37 (ddd, *J* = 8,6, 1,0, 1,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 4,46 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,45 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

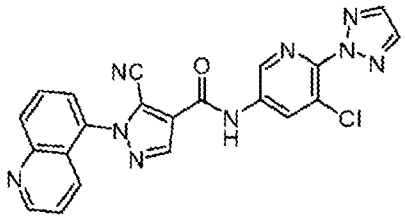
C. Ácido 5-ciano-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, **186c**



, **186c**

En un matraz de fondo redondo de 15 ml se añadieron 5-ciano-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (56 mg, 0,19 mmol), LiOH•H_2O (24 mg, 0,58 mmol), THF (2 ml) y agua (2 ml). La reacción se dejó en agitación durante 30 min a temperatura ambiente. El THF se eliminó a presión reducida y la capa acuosa restante se acidificó para precipitar el ácido. El producto sólido se dejó secar. Rendimiento = 34 mg (67 %). MS (ESI): *m/z* 265 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,75 (bs, 1H), 9,06 (ddd, *J* = 3,7, 1,7, 1,7 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,41 (bd, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (ddd, *J* = 7,4, 1,5, 1,5 Hz, 1H), 8,03-7,94 (m, 2H), 7,66 (ddd, *J* = 8,6, 4,1, 1,6 Hz, 1H).

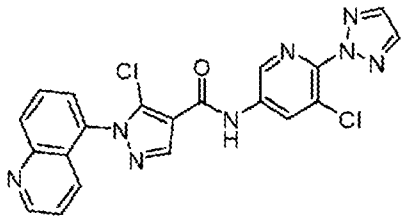
D. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-ciano-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 186**



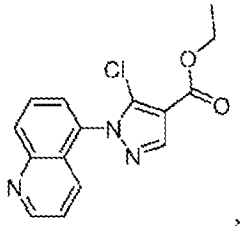
En un matraz de fondo redondo de 10 ml se añadieron ácido 5-ciano-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (33 mg, 0,12 mmol), 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-amina (29 mg, 0,15 mmol), piridina (60 µl, 0,75 mmol) y CH_2Cl_2 (3 ml). Se añadió $POCl_3$ (46 ml, 0,5 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante la noche. La reacción se concentró, se redisolvió en DMSO (2,5 ml) y se trató con 1 gota de solución saturada de $NaHCO_3$ para neutralizar el ácido. La mezcla se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna de sílice C18, 50 x 250 mm, gradiente del 10 % al 100 % de ACN/H_2O con TFA al 0,05 %, 80 ml/min). Rendimiento = 21 mg (38 %). MS (ESI): *m/z* 442 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,14 (s, 1H), 9,09 (dd, *J* = 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,91 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,36 (ddd, *J* = 8,4, 1,0, 1,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,10 (dd, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,6, 4,2 Hz, 1H).

Ejemplo 187

5-cloro-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 187**



A. 5-cloro-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **187a**

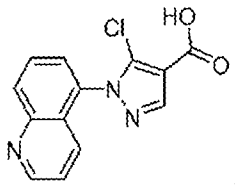


, **187a**

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento de **186b**, usando 1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (100 mg, 0,37 mmol), TMPMgCl•LiCl (0,49 ml de una solución 1 M en THF/tolueno, 0,49 mmol) y hexacloroetano (133 mg, 0,56 mmol). La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g, gradiente 5-40 % de EtOAc/hexano). Rendimiento = 78 mg (69 %). MS (ESI): *m/z* 302 $[M+H]^+$. RMN de ^1H

(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,01 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,33 (ddd, *J* = 8,6, 1,0, 1,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,6, 7,4 Hz, 1H), 7,73 (ddd, *J* = 8,6, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 4,40 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

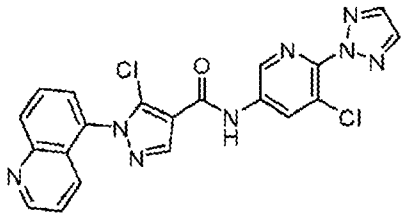
B. Ácido 5-cloro-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, **187b**



, **187b**

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento de **186c**, usando 5-cloro-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (72 mg, 0,24 mmol), $LiOH•H_2O$ (30 mg, 0,72 mmol), THF (2 ml) y agua (2 ml). Rendimiento = 48 mg (74 %). MS (ESI): *m/z* 274 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,08 (bs, 1H), 9,04 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,30 (ddd, *J* = 8,4, 1,1, 1,1 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,6, 4,2 Hz, 1H).

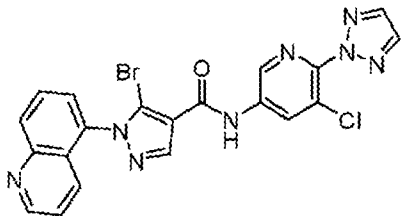
C. 5-cloro-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 187**



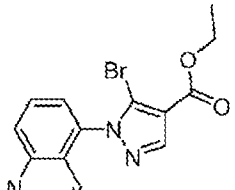
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento de **186d**, usando ácido 5-cloro-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (41 mg, 0,15 mmol), 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (35 mg, 0,18 mmol), piridina (72 µl, 0,90 mmol), CH_2Cl_2 (3 ml) y $POCl_3$ (56 µl, 0,60 mmol). La mezcla se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna de sílice C18, de 50 x 250 mm, gradiente del 10 % al 100 % de ACN/H_2O con TFA al 0,05 %, 80 ml/min). Rendimiento = 36 mg (53 %). MS (ESI): *m/z* 451 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,82 (s, 1H), 9,06 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,33 (ddd, *J* = 8,5, 1,1, 1,1 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,00 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,6, 4,2 Hz, 1H).

Ejemplo 188

5-bromo-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 188**



A. 5-bromo-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **188a**

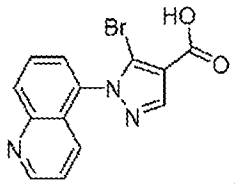


, **188a**

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento de **186b**, usando 1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (100 mg, 0,37 mmol), TMPMgCl•LiCl (0,49 ml de una solución 1 M en THF/tolueno, 0,49 mmol) y 1,2-

dibromotetracloroetano (183 mg, 0,56 mmol). La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 12 g, gradiente 5-40 % de EtOAc/hexano). Rendimiento = 69 mg (53 %). MS (ESI): *m/z* 346, 348 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,01 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,33 (ddd, *J* = 8,6, 1,0, 1,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,6, 7,4 Hz, 1H), 7,66 (ddd, *J* = 8,5, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 4,41 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

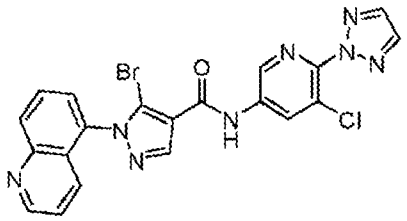
B. Ácido 5-bromo-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, **188b**



, **188b**

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento de **186c**, usando 5-bromo-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (64 mg, 0,18 mmol), $LiOH•H_2O$ (23 mg, 0,56 mmol), THF (2 ml) y agua (2 ml). Rendimiento = 46 mg (78 %). MS (ESI): *m/z* 318, 320 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,00 (bs, 1H), 9,04 (t, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H).

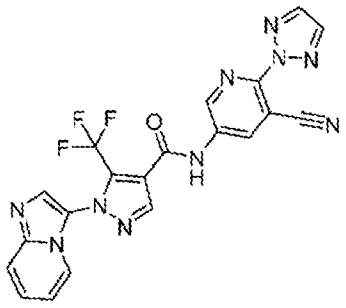
C. 5-bromo-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 188**



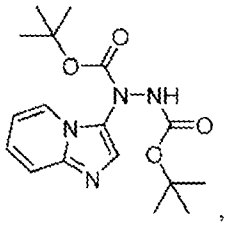
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento de **186d**, usando ácido 5-bromo-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (43 mg, 0,14 mmol), 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (32 mg, 0,16 mmol), piridina (65 µl, 0,81 mmol), CH_2Cl_2 (3 ml) y $POCl_3$ (50 µl, 0,54 mmol). La mezcla se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna de sílice C18, de 50 x 250 mm, gradiente del 10 % al 100 % de ACN/H_2O con TFA al 0,05 %, 80 ml/min). Rendimiento = 40 mg (60 %). MS (ESI): *m/z* 495, 497 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,81 (s, 1H), 9,06 (t, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,6, 1,1 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,00 (dd, *J* = 8,6, 7,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H).

Ejemplo 189

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 189**



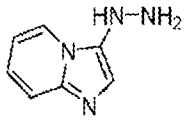
A. 1-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo, **189a**



, **189a**

Una mezcla de imidazo[1,2-a]piridina (2,0 g, 16,9 mmol) y diazeno-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo en CH_3CN (50 ml) se calentó a reflujo durante 2 días. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc de 100:0 a 0:100). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se eliminó para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (700 mg, 11,2 %). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 349,0

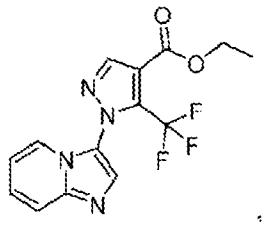
B. 3-Hidrazinilimidazo[1,2-a]piridina, **189b**



, **189b**

El 1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)hidrazin-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo en HCl 4 M en MeOH (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó para proporcionar un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa.

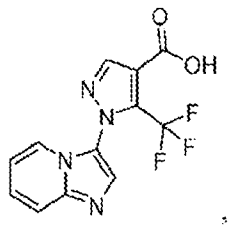
C. 1-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **189c**



, **189c**

Una solución que consistía en el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, **1f** (722 mg, 3,0 mmol), la 3-hidrazinilimidazo[1,2-a]piridina (370 mg, 2,0 mmol) y etanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida y se repartió entre EtOAc (30 ml) y $NaHCO_3$ acuoso (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml), se secó con $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100:0 a 100:0) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color gris (120 mg, 18,3 %). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 324,9.

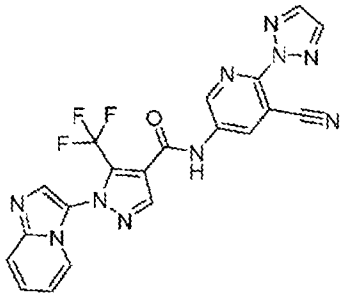
D. Ácido 1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **189d**



, **189d**

Se añadió hidróxido de sodio (44 mg, 1,1 mmol) a una solución del 1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (120 mg, 0,37 mmol) en $EtOH/H_2O$ (1:1, 2 ml). La mezcla se hizo reaccionar a 28 °C durante 2 h. Se añadió una solución de HCl al 10 % a la mezcla para ajustar el pH hasta ~5. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó con $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto deseado (100 mg, 90,5 % de rendimiento). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 297,0.

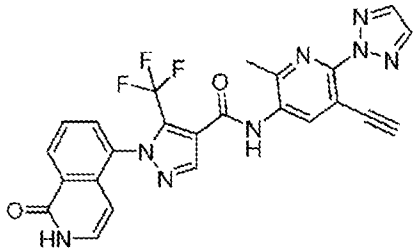
E. N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 189**



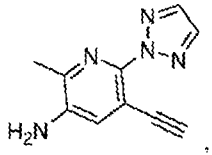
El ácido 1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (67,5 mg, 0,22 mmol), el 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (50 mg, 0,27 mmol) y piridina (53,1 mg, 0,67 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se disolvieron en CH_2Cl_2 (2 ml), y se añadió oxicloruro de fósforo (41,2 mg, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. Se añadió $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 20 % al 50 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 37,6 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,22-7,33 (m, 1 H), 7,68 (br t, J=7,28 Hz, 1 H), 7,84-7,95 (m, 1 H), 8,18-8,40 (m, 4 H), 8,76 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 9,14 (br s, 1H), 11,63 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 464,9.

Ejemplo 190

N-(5-Etinil-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 190**



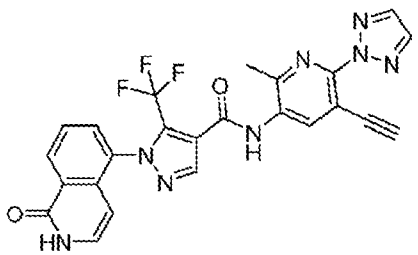
A. 5-Etinil-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **190a**



190a

Se añadió $Pd(PPH_3)_4$ (109 mg, 0,095 mmol) a una solución de la 5-bromo-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (200 mg, 0,79 mmol), trimetil((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etinil)silano (338 mg, 1,73 mmol), K_3PO_4 (109 mg, 0,095 mmol) en THF (8 ml) a 90 °C bajo burbujeo de N_2 durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con EtOAc (10 ml x 2). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo de 100:0 a 40:60). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un aceite de color marrón (20 mg, 12,8 % de rendimiento). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 200,2.

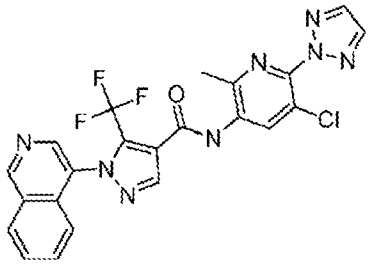
B. N-(5-Etinil-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 190**



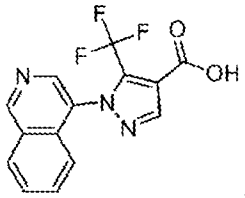
A una solución del ácido 1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5- (trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (24,3 mg, 0,075 mmol) y la 5-etinil-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (15 mg, 0,075 mmol) y piridina (17,9 mg, 0,23 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió $POCl_3$ (13,9 mg, 0,090 mmol) gota a gota. Se añadió $NaHCO_3$ sat. (5 ml) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color marrón, que se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 26 % al 56 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %) y se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (14,8 mg, 38,5 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,56 (s, 3 H), 4,43 (s, 1 H), 5,67 (br d, J=6,84 Hz, 1 H), 7,28 (br s, 1 H), 7,66 (br t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,92 (br d, J=7,06 Hz, 1 H), 8,14 (s, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,42 (br d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 10,55 (s, 1 H), 11,61 (br d, J=4,41 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 505,0

Ejemplo 191

N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 191**



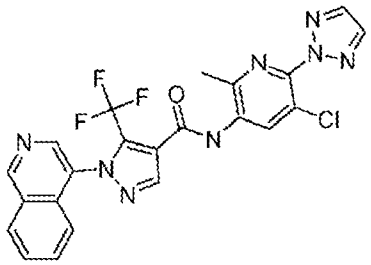
A. Ácido 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **191a**



, **191a**

Una mezcla del 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (750 mg, 2,24 mmol) en HCl concentrado (12 M, 25 ml) se agitó a 130 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo (700 mg, 95,5 %), que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS (ESI) m/z M+1: 307,8.

B. N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 191**

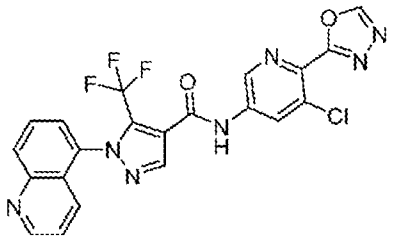


Se añadió $POCl_3$ (112,3 mg, 0,732 mmol) a una mezcla del ácido 1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (120 mg, 0,37 mmol), 5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (76,77 mg, 0,37 mmol), piridina (144,83 mg, 1,83 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se templó con 10 ml de K_2CO_3 acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml × 3). La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 40 % al 70 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con HCl al 0,05 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente orgánico se concentró a presión reducida. La capa acuosa se liofilizó hasta sequedad para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (55 mg, pureza: 99,145 %, rendimiento: 29,85 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 498,9. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,59 (s, 3 H), 7,31 (d,

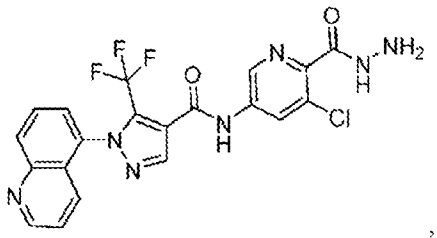
J=8,60 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,68-7,79 (m, 2 H), 7,88 (s, 2 H), 8,11 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 9,39 (s, 1 H).

Ejemplo 192

N-(5-cloro-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 192**



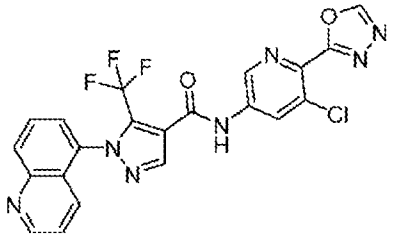
A. N-(5-cloro-6-(hidrazinacarbonil)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **192a**



, **192a**

El 3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinato de metilo (120 mg, 0,25 mmol) y el monohidruro de hidrazina (25,3 mg, 0,50 mmol) en etanol (1 ml) se agitaron a 80 °C durante la noche. La mezcla se concentró para dar un producto bruto (120 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa.

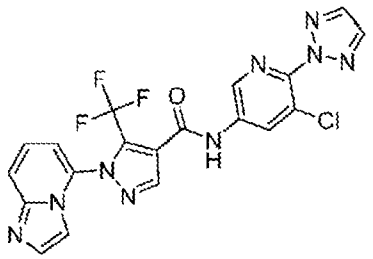
B. N-(5-cloro-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 192**



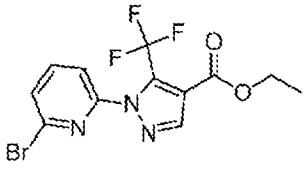
Una mezcla de la N-(5-cloro-6-(hidrazinacarbonil)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (100 mg, 0,21 mmol), trietoximetano (105 ml, 0,63 mmol) y ácido acético (6,3 µl, 0,11 mmol) en tolueno (2 ml) se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 30 % al 60 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con hidróxido de amoniaco al 0,05 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se concentró a presión reducida, para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (45 mg, 43 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,57-7,62 (m, 1 H), 7,64-7,69 (m, 1 H), 7,89-7,99 (m, 2 H), 8,32 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,62 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8.99 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 9,04 (dd, J=4,08, 1,65 Hz, 1 H), 9,45 (s, 1 H). LCMS (ESI) m/z M+1: 485,9

Ejemplo 193

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-trifluorometil-1H-razol-4-carboxamida, **compuesto 193**



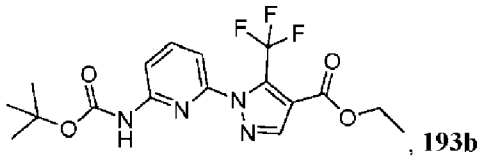
A. 1-(6-Bromopiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **193a**



, **193a**

Una solución de 2-bromo-6-hidrazinopiridina (3,0 g, 16,0 mmol) y 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (5,75 g, 23,9 mmol) en EtOH (150 ml) se agitó a 80 °C durante la noche y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc de 100/0 a 80/20). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (5,7 g, rendimiento: 98,1 %).

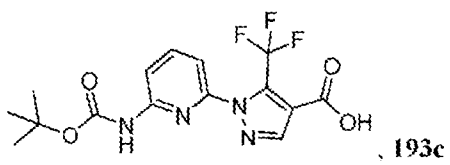
B. 1-(6-((Terc-butoxicarbonil)amino)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **193b**



, **193b**

Se agitaron $Pd(OAc)_2$ (93,3 mg, 0,415 mmol) y Xantphos (238 mg, 0,412 mmol) en dioxano (75 ml) a temperatura ambiente durante 10 min en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron el 1-(6-bromopiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,0 g, 8,24 mmol), Cs_2CO_3 (8,05 g, 24,7 mmol) y carbamato de terc-butilo (1,16 g, 9,89 mmol) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se dejó calentar a 90 °C durante la noche y, a continuación, se enfrió a t.a. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 100/0 a éter de petróleo/EtOAc 80/20). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (3,09 g, rendimiento: 93,7 %).

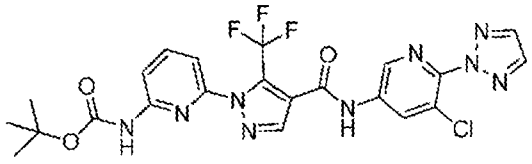
C. Ácido 1-(6-((terc-butoxicarbonil)amino)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **193c**



, **193c**

Una mezcla del 1-(6-((terc-butoxicarbonil)amino)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y $LiOH.H_2O$ (628 mg, 15,0 mmol) en THF/MeOH/H_2O (1:1:1, 60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. Se añadió HCl 2 N para ajustar la mezcla hasta un pH de 4~5 y, a continuación, se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto en forma de un sólido de color blanco (1,8 g, rendimiento: 96,8 %).

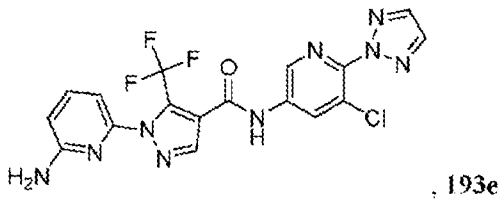
D. (6-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo, **193d**



, **193d**

Se añadió $POCl_3$ (824 mg, 5,37 mmol) a una mezcla del ácido 1-(6-((terc-butoxicarbonil)amino)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (1 g, 2,69 mmol), 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (525 mg, 2,69 mmol), piridina (1,06 g, 13,4 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se templó lentamente con 30 ml de K_2CO_3 acuoso saturado, y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml × 3). La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 100/0 a éter de petróleo/ EtOAc 0/100). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un sólido de color marrón (850 mg, pureza: 98,4 %, rendimiento: 70,8 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 450,0 (M-100).

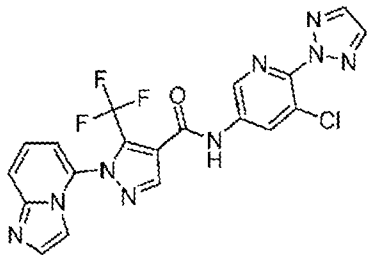
E. 1-(6-Aminopiridin-2-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **193e**



, **193e**

Una solución del (6-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (1,76 g, 3,20 mmol) en HCl/MeOH (4 M, 50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un sólido de color rojo. El sólido de color rojo se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 15 % al 55 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con TFA al 0,1 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente orgánico se concentró a presión reducida. Se añadió K_2CO_3 acuoso saturado para ajustar el pH a ~ 12 y, a continuación, se extrajo con EtOAc (50 ml × 2). La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (1,4 g, pureza: 97,2 %, rendimiento: 94,6 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 449,9. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,57 (br s, 2 H), 6,54 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 6,90 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,57 (t, J=8,05 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,87 (s, 2 H), 7,977 (s, 1 H), 8,42 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,68 (d, J=2,43 Hz, 1 H).

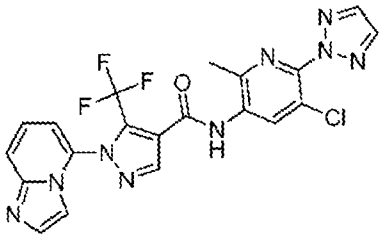
F. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 193**



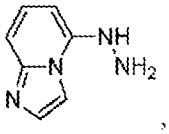
La 1-(6-aminopiridin-2-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (1,48 g, 2,70 mmol, 97,2 % de pureza) se disuelve en i-PrOH (40 ml) en una atmósfera de N_2. Se añade a la suspensión dietilacetal de bromoacetaldehído (1,07 g, 5,41 mmol), seguido de una solución acuosa de HBr (48 %, 2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche y se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y, a continuación, se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 30 % al 60 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con hidróxido de amoniaco al 0,05 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente orgánico se concentró a presión reducida. Se recogieron las fracciones puras y el disolvente orgánico se concentró a presión reducida. La capa acuosa se liofilizó hasta sequedad para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (290 mg, pureza: 96,7 %, rendimiento: 21,9 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 473,9. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,01 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,37 (dd, J=9,04, 7,28 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=1,10 Hz, 1 H), 7,81 (d, J=9,04 Hz, 1 H), 7,96 (s, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,67 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,83 (d, J=2.43 Hz, 1 H), 9,48 (s, 1 H).

Ejemplo 194

N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 194**



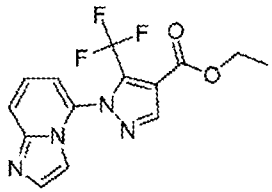
A. 5-Hidrazinilimidazo[1,2-a]piridina, **194a**



, **194a**

La mezcla de {Pd(cinamilo)Cl}$_2$ (131 mg, 0,254 mmol) y Mor-DalPhos (235 mg, 0,508 mmol) en dioxano (100 ml) se evacuó con argón 4 veces. La solución resultante de color amarillo claro se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 10 min. Se añadieron a la mezcla 5-bromoimidazo[1,2-a]piridina (1 g, 5,08 mmol) y t-BuONa (975 mg, 10,2 mmol) y la mezcla se evacuó con argón 4 veces. La reacción resultante de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y, a continuación, se trató con $NH_2NH_2.H_2O$ (98 %, 504 µl, 10,2 mmol) mediante una jeringa. La reacción se evacuó con argón 4 veces. A continuación, la mezcla se agitó a 50 °C en una atmósfera de argón durante 2 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó acetato de etilo/MeOH (v/v 20/1, 100 ml). El filtrado se recogió y se concentró para dar el producto bruto en forma de un sólido de color marrón (750 mg, bruto). El producto se usó directamente en la siguiente etapa.

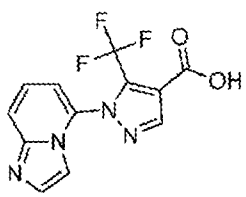
B. 1-(Imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **194b**



, **194b**

Una solución de la 5-hidrazinilimidazo[1,2-a]piridina (750 mg bruto, 5,06 mmol) y el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (1,82 g, 7,59 mmol) en EtOH (50 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite de color negro. El aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 100/0 a éter de petróleo/EtOAc 20/80). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un sólido de color marrón (850 mg, pureza: 98,0 %, rendimiento: 50,7 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 325,1.

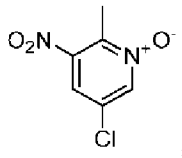
C. Ácido 1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **194c**



, **194c**

La mezcla del 1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,2 g, 3,70 mmol) en HCl concentrado (12 M, 25 ml) se agitó a 130 °C durante 2 h. El disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo oscuro (1,1 g, pureza: 96,5 %, rendimiento: 96,8 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 296,9.

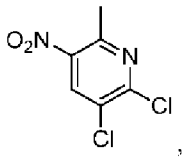
D. 1-Óxido de 5-cloro-2-metil-3-nitropiridina, **194d**



, **194d**

Una mezcla de 5-cloro-2-metil-3-nitropiridina (3,0 g, 17,4 mmol) y mCPBA (85 %, 7,06 g, 34,8 mmol) en CH_2Cl_2 (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se templó con 60 ml de una solución acuosa saturada de Na_2SO_3. Se añadió K_2CO_3 acuoso saturado para ajustar el pH de la mezcla hasta 9~10, y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml × 3). La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un sólido de color amarillo. El sólido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 100/0 a éter de petróleo/EtOAc 0/100). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (2,4 g, rendimiento: 73,2 %). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,65 (s, 3 H), 7,71 (d, J=1,54 Hz, 1 H), 8,46 (d, J=1,54 Hz, 1 H).

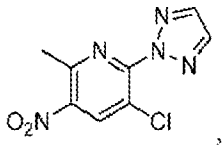
E. 2,3-dicloro-6-metil-5-nitropiridina, **194e**



, **194e**

Se añadió $POCl_3$ (24,9 ml, 267 mmol) a una mezcla del 1-óxido de 5-cloro-2-metil-3-nitropiridina (2,4 g, 12,7 mmol) en $CHCl_3$ (80 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, se añadió lentamente a 200 ml de K_2CO_3 acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (200 ml × 3). La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un sólido de color marrón. El sólido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 100/0 a éter de petróleo/EtOAc 80/20). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (1,1 g, rendimiento: 41,8 %). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,86 (s, 3 H), 8,43 (s, 1 H).

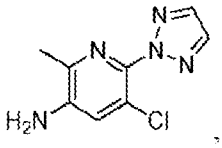
F. 3-cloro-6-metil-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina, **194f**



, **194f**

Se añadió 1H-1,2,3-triazol (550 mg, 7,97 mmol) a una solución de la 2,3-dicloro-6-metil-5-nitropiridina (1,1 g, 5,31 mol) y K_2CO_3 (2,20 g, 15,9 mmol) en CH_3CN (60 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con EtOAc (50 ml x 3). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto en forma de un sólido de color negro (1,2 g, rendimiento: 94,2 %).

G. 5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **194g**

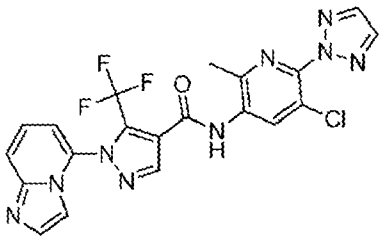


, **194g**

Una mezcla de la 3-cloro-6-metil-5-nitro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina (1,2 g de producto bruto), hierro en polvo (1,40 g, 25,0 mmol) y NH_4Cl (1,34 g, 25,0 mmol) en MeOH/THF/H_2O (1:1:1, 60 ml) se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con EtOAc (50 ml x 2). El filtrado se lavó con 50 ml de solución acuosa saturada de K_2CO_3 y se separó. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un sólido de color marrón. El sólido se purificó

mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 100/0 a éter de petróleo/EtOAc 0/100). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,44 (s, 3 H), 3,97 (br s, 2 H), 7,13 (s, 1 H), 7,88 (s, 2 H).

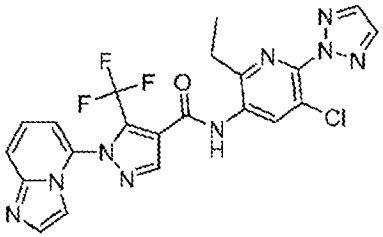
H. N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 194**



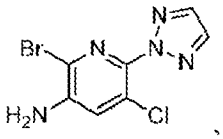
Se añadió $POCl_3$ (0,364 ml, 3,91 mmol) a una mezcla del ácido 1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (600 mg, 1,96 mmol, 96,5 % de pureza), la 5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (410 mg, 1,96 mmol), piridina (0,786 ml, 9,77 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se templó con 30 ml de solución acuosa saturada de K_2CO_3, y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml × 3). La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 30 % al 60 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con hidróxido de amoniaco al 0,05 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente orgánico se concentró a presión reducida. La capa acuosa se liofilizó hasta sequedad para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (435 mg, pureza: 100 %, rendimiento: 45,6 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 487,9. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,54 (s, 3 H), 7,35-7,44 (m, 2 H), 7,48 (dd, J=9,04, 7,28 Hz, 1 H), 7,72 (d, J=1,10 Hz, 1 H), 7,90 (d, J=9,04 Hz, 1 H), 8,17 (s, 2 H), 8,43 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H).

Ejemplo 195

N-(5-cloro-2-etil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 195**



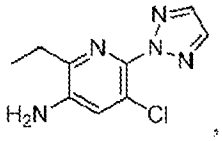
A. 2-bromo-5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, 195a



195a

Se añadió NBS (2,73 g, 15,3 mmol) a una mezcla de la 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (3 g, 15,3 mmol) en CH_3CN (300 ml) a 0 °C y, a continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se templó con 100 ml de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La capa orgánica se combinó, se lavó con 50 ml de solución acuosa saturada de NaCl, se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo pegajoso de color marrón. El residuo se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 100/0 a éter de petróleo/EtOAc 50/50). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (4,00 g, rendimiento: 95,0 %).

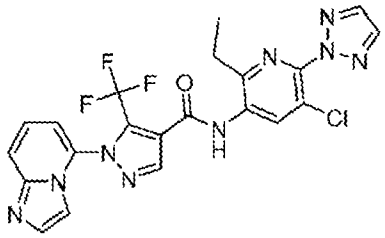
B. 5-cloro-2-etil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **195b**



, **195b**

A una solución de la 2-bromo-5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (100 mg, 0,364 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadió $ZnEt_2$/tolueno (1 M, 0,546 ml, 0,546 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (40,0 mg, 0,055 mmol) en una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 90 °C durante 1,5 hora. La mezcla de reacción se templó con 10 ml de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y, a continuación, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con 20 ml de EtOAc. El filtrado se extrajo con EtOAc (20 ml × 2). La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró para dar el residuo de color marrón. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 50/50). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (70 mg, rendimiento: 86 %). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,29 (t, J=7,61 Hz, 3 H), 2,71 (q, J=7,50 Hz, 2 H), 3,96 (br s, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 7,87 (s, 2 H).

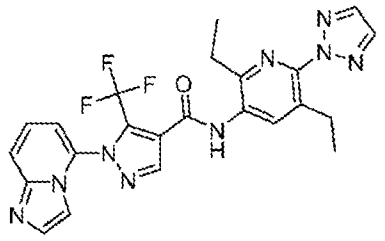
C. N-(5-cloro-2-etil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 195**



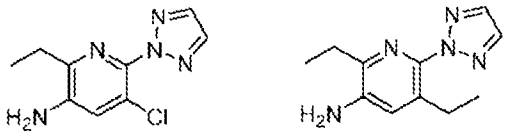
Se añadió $POCl_3$ (0,58 ml, 0,626 mmol) a una mezcla del ácido 1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (96,1 mg, 0,313 mmol, 96,5 % de pureza), la 5-cloro-2-etil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (70 mg, 0,313 mmol), piridina (124 mg, 1,57 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se templó con 20 ml de solución acuosa saturada de K_2CO_3, y se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml × 3). La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 35 % al 65 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con hidróxido de amoniaco al 0,05 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente orgánico se concentró a presión reducida. La capa acuosa se liofilizó hasta sequedad para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (95 mg, pureza: 99 %, rendimiento: 60 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 501,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,16-1,23 (m, 3 H), 2,81-2,93 (m, 2 H), 7,38 (s, 2 H), 7,48 (t, J=8,20 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,89 (d, J=8,20 Hz, 1 H), 8,17 (s, 2 H), 8,40 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 9,83 (s, 1 H).

Ejemplo 196

N-(2,5-Dietil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 196**



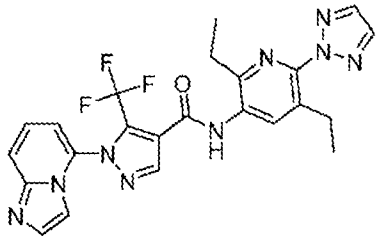
A. 2,5-Dietil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina, **196a**



P1 P2 , **196a**

A una solución de la 2-bromo-5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (200 mg, 0,729 mmol) en dioxano (6 ml) se le añadió $ZnEt_2$/tolueno (1 M, 2,55 ml, 2,55 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (80,0 mg, 0,109 mmol) en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante la noche. La LCMS mostró que se formó un 45,4 % de P2 en la mezcla de reacción, pero solo se formó una traza de P1. La reacción se templó mediante 10 ml de solución acuosa saturada de NH_4Cl, se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con 30 ml de EtOAc. La mezcla se lavó con 20 ml de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y, a continuación, la capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo pegajoso de color marrón. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 0/100). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el producto en forma de un residuo pegajoso de color amarillo (125 mg de producto bruto). La RMN de ^1H reflejó aproximadamente un 10 % de 5-cloro-2-etil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,04 (t, J=7,61 Hz, 3 H), 1,26-1,31 (m, 3 H), 2,48 (q, J=7,64 Hz, 2 H), 2,68-2,77 (m, 2 H), 3,81 (br s, 2 H), 6,93 (s, 1 H), 7,82 (s, 2 H).

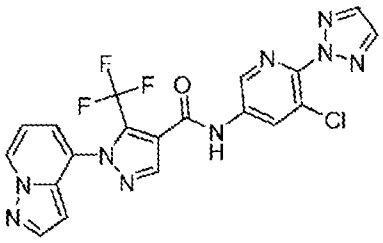
B. N-(2,5-Dietil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 196**



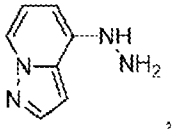
Se añadió $POCl_3$ (0,103 ml, 1,11 mmol) a una mezcla del ácido 1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (170 mg, 0,552 mmol), la 2,5-dietil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (120 mg de producto bruto), piridina (218 mg, 2,76 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se templó con 20 ml de una solución acuosa saturada de K_2CO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml × 3). La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 35 % al 65 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con hidróxido de amoniaco al 0,05 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente orgánico se concentró a presión reducida. La capa acuosa se liofilizó hasta sequedad para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se purificó adicionalmente mediante SFC (columna: Chiralcel OJ 250 × 30 Su; Condición: 0,1 % de NH3H2O MEOH, velocidad de flujo (ml/min) 65). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente orgánico se concentró a presión reducida, a continuación se liofilizó hasta sequedad para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (105 mg, pureza: 100 %, rendimiento: 38,8 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 496,0. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.99 (t, J=7,61 Hz, 3 H), 1,19 (t, J=7,50 Hz, 3 H), 2,50-2,55 (m, 2 H), 2,83 (q, J=7,50 Hz, 2 H), 7,40 (d, J=7,28 Hz, 2 H), 7,44-7,53 (m, 1 H), 7,72 (d, J=1,10 Hz, 1 H), 7,90 (dd, J=9,04, 0,88 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,12 (s, 2 H), 8,66 (s, 1 H), 10,52 (s, 1 H).

Ejemplo 197

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 197**



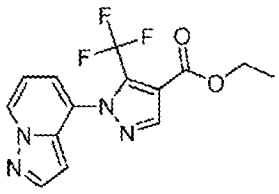
A. 4-Hidrazinilpirazolo[1,5-a]piridina, **197a**



, **197a**

Una mezcla de {Pd(cinamilo)Cl}$_2$ (131 mg, 0,254 mmol) y Mor-DalPhos (235 mg, 0,508 mmol) en dioxano (100 ml) se evacuó con argón 4 veces. La solución resultante de color amarillo claro se agitó a temperatura ambiente durante 10 min en una atmósfera de argón. Se añadieron a la mezcla 4-bromopirazolo[1,5-a]piridina (1,00 g, 5,08 mmol) y t-BuONa (975 mg, 10,2 mmol) y la mezcla se evacuó con argón 4 veces. La reacción resultante de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y, a continuación, se trató con $NH_2NH_2.H_2O$ (98 %, 0,502 ml, 10,2 mmol) mediante una jeringa. La reacción se evacuó con argón 4 veces. A continuación, la mezcla se agitó a 50 °C en una atmósfera de argón durante 3 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con acetato de etilo (200 ml). El filtrado se recogió y se concentró para dar un producto bruto en forma de un sólido de color amarillo oscuro (750 mg). Se usó directamente en la siguiente etapa.

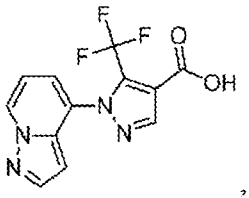
B. l-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **197b**



, **197b**

Una solución de la 4-hidrazinilpirazolo[1,5-a]piridina (750 mg de producto bruto) y el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (1,84 g, 7,59 mmol) en EtOH (100 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto bruto en forma de un sólido de color marrón. El sólido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 50/50). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (1,11 g, 67,4 % de rendimiento en dos etapas). LCMS (ESI) m/z M+1: 324,9.

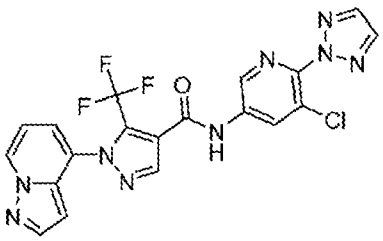
C. Ácido 1-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **197c**



, **197c**

Una mezcla de 1-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (650 mg, 1,96 mmol) en HCl concentrado (12 M, 50 ml) se agitó a 130 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto bruto en forma de un sólido amarillo pálido (600 mg, pureza: 98,8 %, rendimiento cuantitativo). LCMS (ESI) m/z M+1: 296,9.

D. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 197**

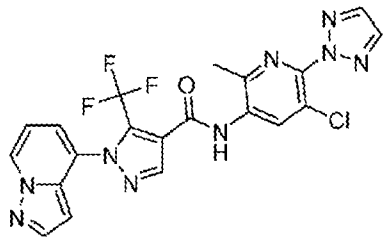


Se añadió $POCl_3$ (0,0755 ml, 0,81 mmol) a una mezcla del ácido 1-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (120 mg, 0,405 mmol), la 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (79,2 mg, 0,405 mmol), piridina (160 mg, 2,03 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se templó con 20 ml de una solución acuosa saturada de K_2CO_3, y se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml × 3). La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 40 % al 70 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con hidróxido de amoniaco al 0,05 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente orgánico se concentró a presión reducida. La capa acuosa se liofilizó hasta sequedad para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (80 mg, pureza: 97 %, rendimiento: 40 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 473,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6.34 (dd,

J=2,43, 0,88 Hz, 1 H), 7,08 (t, J=7,28 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,17 (s, 2 H), 8,55 (s, 1 H), 8,64 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,83 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,96 (d, J=7,06 Hz, 1 H).

Ejemplo 198

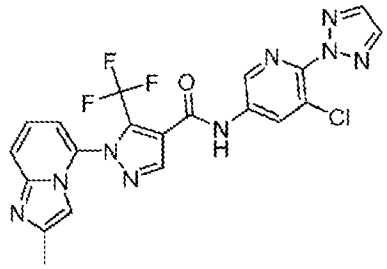
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 198**



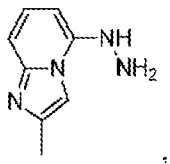
Se añadió gota a gota $POCl_3$ (0,076 ml, 0,81 mmol) a una solución del ácido 1-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (120 mg, 0,405 mmol), la 5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (0,085 g, 0,405 mmol) y piridina (0,164 ml, 2,03 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (10 ml x 3). La capa orgánica separada se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 35 % al 65 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con hidróxido de amoniaco al 0,05 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente orgánico se concentró a presión reducida. La capa acuosa se liofilizó hasta sequedad para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (89,2 mg, pureza: 98,4 %, rendimiento: 44,4 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 487,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,53 (s, 3 H) 6,36 (dd, J=2,43, 0,88 Hz, 1 H) 7,08 (t, J=7,17 Hz, 1 H) 7,54-7,58 (m, 1 H) 8,13 (d, J=2,43 Hz, 1 H) 8,17 (s, 2 H) 8,43 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,96 (d, J=7,06 Hz, 1 H).

Ejemplo 199

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 199**



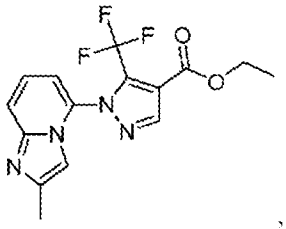
A. 5-Hidrazinil-2-metilimidazo[1,2-a]piridina, **199a**



199a

Una mezcla de $\{Pd(cinamilo)Cl\}_2$ (49,1 mg, 0,095 mmol) y Mor-DalPhos (87,9 mg, 0,19 mmol) en dioxano (40 ml) se purgó con argón 4 veces. La solución resultante de color amarillo claro se agitó a t.a. en atmósfera de argón durante 10 min. Se añadieron a la mezcla 5-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (400 mg, 1,9 mmol) y t-BuONa (364,3 mg, 3,79 mmol) y la mezcla se purgó con argón 4 veces. La reacción resultante de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y, a continuación, se trató con $NH_2NH_2.H_2O$ (0,188 ml, 3,79 mmol) mediante una jeringa. La reacción se purgó con argón 4 veces. A continuación, la mezcla se agitó a 50 °C en una atmósfera de argón durante 2 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se recogió y se concentró para dar el producto bruto en forma de un residuo de color amarillo (250 mg de producto bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa.

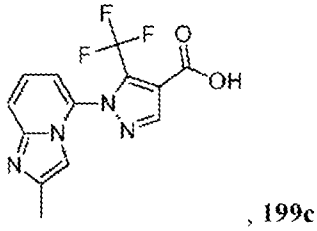
B. 1-(2-Metilimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **199b**



, **199b**

Una solución de la 5-hidrazinil-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (250 mg de producto bruto, 1,54 mmol) y el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (555,3 mg, 2,31 mmol) en EtOH (30 ml) se agitó a 80 °C durante 1 h y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto bruto en forma de un residuo de color marrón oscuro. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 100/0 a éter de petróleo/EtOAc 0/100). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar el producto en forma de un aceite de color negro, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 40 % al 70 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con hidróxido de amoniaco al 0,05 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente orgánico se concentró a presión reducida. La capa acuosa se liofilizó hasta sequedad para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (100 mg, rendimiento: 19,2 %).

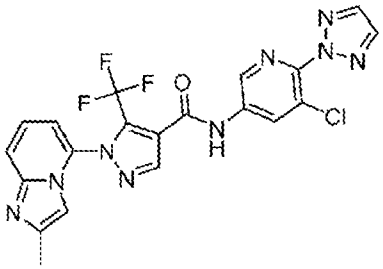
C. Ácido 1-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **199c**



, **199c**

Una mezcla del 1-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (100 mg, 0,30 mmol) en HCl concentrado (12 M, 5 ml) se agitó a 130 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo pálido (100 mg de producto bruto, pureza: 100 %), que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS (ESI) m/z M+1: 310,9.

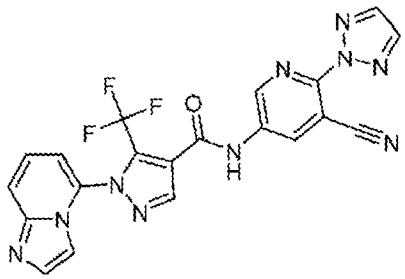
D. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 199**



Se añadió $POCl_3$ (98,9 mg, 0,65 mmol) a una mezcla del ácido 1-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,32 mmol, 100 % de pureza), la 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (63,05 mg, 0,32 mol), piridina (127,49 mg, 1,61 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se templó con 20 ml de una solución acuosa saturada de K_2CO_3, y se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml × 3). La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 40 % al 70 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con hidróxido de amoniaco al 0,05 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente orgánico se concentró a presión reducida. La capa acuosa se liofilizó hasta sequedad para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (65 mg, pureza: 99,7 %, rendimiento: 41,2 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 488,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,32 (s, 3 H), 7,10 (s, 1 H), 7,33 (dd, J=7,17, 0,99 Hz, 1 H), 7,39-7,44 (m, 1 H), 7,74-7,78 (m, 1 H), 8,17 (s, 2 H), 8,65 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,83 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,27 (br s, 1 H).

Ejemplo 200

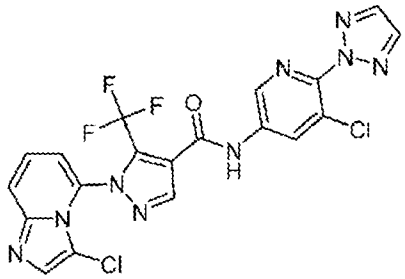
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 200**



Se añadió $POCl_3$ (82,83 mg, 0,54 mmol) a una mezcla del ácido 1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (80 mg, 0,27 mmol), el 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (50,28 mg, 0,27 mmol) y piridina (106,82 mg, 1,35 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. Se añadió una solución de $NaHCO_3$ sat. (20 ml) a la mezcla. La mezcla se extrajo con 30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, y se filtraron. Los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 26 % al 56 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con hidróxido de amoniaco al 0,05 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se concentró a presión reducida. La capa acuosa se concentró hasta sequedad para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro (45,6 mg, pureza: 99,9 %, rendimiento: 36,3 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 465,0. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,38-7,52 (m, 3H), 7,71 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,89 (d, J=2,4 Hz, 1H), 9,11 (d, J=2.4 Hz, 1H), 11,27 (br s, 1H).

Ejemplo 201

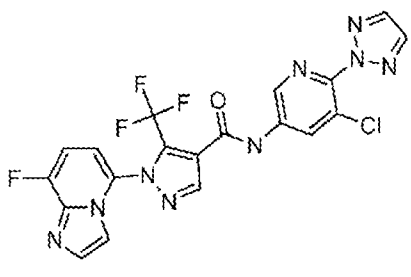
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-cloroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 201**



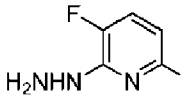
A una solución agitada de N (5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (70 mg, 0,15 mmol) en MeCN (2 ml) se añadió NCS (39,46 mg, 0,30 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 40 % al 70 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con hidróxido de amoniaco al 0,05 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se concentró a presión reducida. La capa acuosa se liofilizó hasta sequedad para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro (65,6 mg, pureza: 98,5 %, rendimiento: 86,0 %). La estructura se asigna inicialmente como tal; la posición del Cl en la posición 2 o 3 de la imidazopiridina no se pudo distinguir mediante la RMN. LCMS (ESI) m/z M+1: 507,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,10 (br s, 1H), 7,51-7,63 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,00 (dd, J=1,3, 8,8 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,69 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,81 (d, J=2,3 Hz, 1H).

Ejemplo 202

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 202**



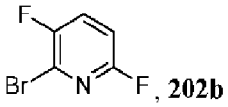
A. 3,6-Difluoro-2-hidrazinilpiridina, **202a**



, **202a**

A una solución enfriada con hielo de 2,3,6-trifluoropiridina (4 g, 30,06 mmol) en EtOH (50 ml) se añadió hidrato de hidrazina (3,071 g, 60,12 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y, a continuación, se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó de EtOH, para obtener el producto como un sólido amarillo claro (3 g, rendimiento: 68,8 %).

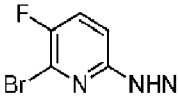
B. 2-bromo-3,6-difluoropiridina, **202b**



, **202b**

Se añadió gota a gota Br_2 (2,13 ml, 41,35 mmol) a una solución agitada de 3,6-difluoro-2-hidrazinilpiridina (3 g, 20,67 mmol) en $CHCl_3$ (45 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota una solución saturada de $NaHCO_3$ (200 ml). Se añadió CH_2Cl_2 (200 ml), la capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y los disolventes se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc=1:0~9:1), para crear el producto como un aceite amarillo (1,7 g, rendimiento: 42,4 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,92 (td, J=3,1, 8,7 Hz, 1H), 7,55 (td, J=6,2, 8,6 Hz, 1H).

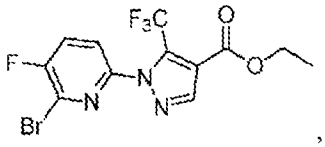
C. 2-bromo-3-fluoro-6-hidrazinilpiridina, **202c**



, **202c**

Se disolvió 2-bromo-3,6-difluoropiridina (2,7 g, 13,92 mmol) en MeCN (50 ml), y se añadió hidrato de hidrazina (1,422 g, 27,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, para proporcionar el producto en bruto como un sólido amarillo (2,868 g, rendimiento: 100 %).

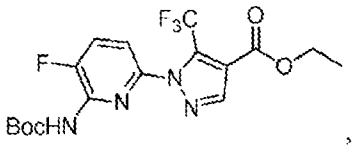
D. 1-(6-bromo-5-fluoropiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **202d**



, **202d**

Se disolvió 2-bromo-3-fluoro-6-hidrazinilpiridina (2,8 g, 13,59 mmol) en EtOH (60 ml), se añadió 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (6,529 g, 27,18 mmol) y se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo desde 100/0 hasta 80/20). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentró el disolvente a presión reducida, para proporcionar el compuesto como un sólido amarillo (2 g, rendimiento: 38,5 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1,38-1,41 (m, 3H), 4,37-4,41 (m, 2H), 7,63-7,67 (m, 2H), 8,11 (s, 1H).

E. 1-(6-((Terc-butoxicarbonil)amino)-5-fluoropiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **202e**

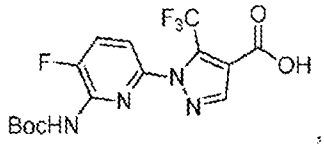


, **202e**

Se agitaron $Pd(OAc)_2$ (58,755 mg, 0,26 mmol) y Xantphos (151,428 mg, 0,26 mmol) en dioxano (50 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos en nitrógeno. Después se añadieron 1-(6-bromo-5-fluoropiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-

pirazol-4-carboxilato de etilo (2 g, 5,23 mmol), Cs_2CO_3 (5,116 g, 15,70 mmol) y carbamato de terc-butilo (0,736 g, 6,28 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a 90 °C durante la noche, y antes se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida, después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 100/0 a éter de petróleo/EtOAc 80/20). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentró el disolvente hasta sequedad a presión reducida, para dar el producto deseado como un sólido amarillo (1800 mg, rendimiento: 82,2 %).

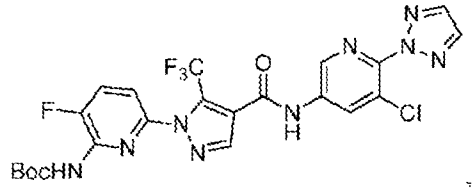
F. Ácido 1-(6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-fluoropiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **202f**



, **202f**

A una mezcla del 1-(6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-fluoropiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1800 mg, 4,30 mmol) en MeOH (15 ml) y H_2O (15 ml) se añadió $LiOH.H_2O$ (361,11 mg, 8,61 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró hasta sequedad. Al residuo se le añadió agua/EtOAc (100 ml/100 ml). Se usó HCl (1 M en agua) para ajustar el pH de la mezcla hasta un pH de ~5. La capa orgánica se concentró hasta sequedad para dar el producto (1500 mg, rendimiento: 89,3 %) en forma de un sólido de color amarillo.

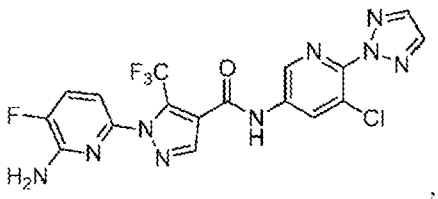
G. (6-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoropiridin-2-il)carbamato de terc-butilo, **202g**



, **202g**

Se añadió $POCl_3$ (1178,60 mg, 7,69 mmol) a una mezcla del ácido 1-(6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-fluoropiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (1500 mg, 3,84 mmol), la 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (751,78 mg, 3,84 mmol) y piridina (1520,0 mg, 19,22 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. Se añadió a la mezcla una solución saturada de K_2CO_3 (100 ml). La mezcla se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y, a continuación, se filtraron. Los filtrados se concentraron a presión reducida, para proporcionar un producto bruto como un aceite marrón. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo de 1:1 a 0:1). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (2000 mg, rendimiento: 91,6 %).

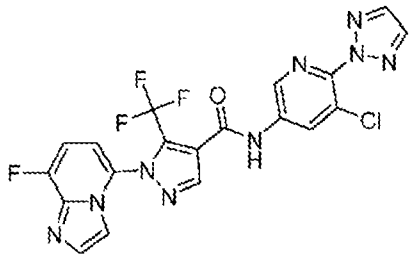
H. 1-(6-amino-5-fluoropiridin-2-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **202h**



, **cpd 202h**

El (6-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoropiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (2000 mg, 3,522 mmol) y HCl/MeOH (60 ml, 4 M) se agitaron a 30 °C durante 1 h. La mezcla se concentró hasta sequedad. Al residuo se le añadió una solución acuosa saturada de K_2CO_3 (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad para dar una goma color naranja. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 20 % al 505 % (v/v) de CH_3CN y H_2O). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se concentró a presión reducida. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro (800 mg, rendimiento: 48,6 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 467,9. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,83 (br s, 2H), 6,95 (dd, J=2,6, 8,2 Hz, 1H), 7,37-7,45 (m, 1H), 7,95 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,49 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,75 (d, J=2,2 Hz, 1H).

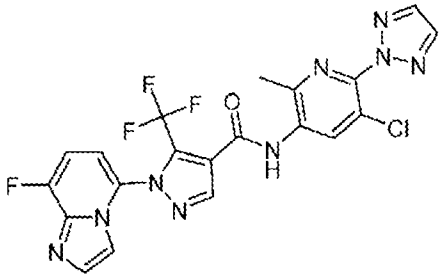
I. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 202**



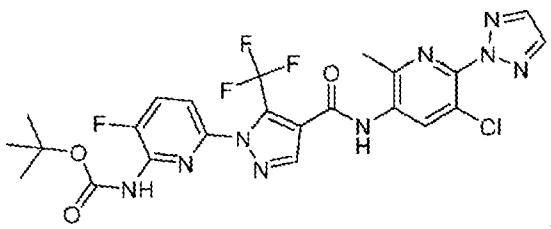
La 1-(6-amino-5-fluoropiridin-2-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (800 mg, 1,71 mmol) se disolvió en i-PrOH (20 ml) en una atmósfera de N_2. Se añadió a la suspensión 2-bromo-1,1-dietoxietano (674,08 mg, 3,42 mmol), seguido de HBr (2 ml, 48 % en agua). A continuación, la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 12 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 30 % al 60 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con hidróxido de amoniaco al 0,05 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se liofilizó hasta sequedad para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido (422,2 mg, pureza: 100 %, rendimiento: 50,2 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 491,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,40-7,47 (m, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,53 (dd, J=1,2, 3,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,65 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,83 (d, J=2,2 Hz, 1H), 11,42-11,07 (m, 1H).

Ejemplo 203

N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 203**



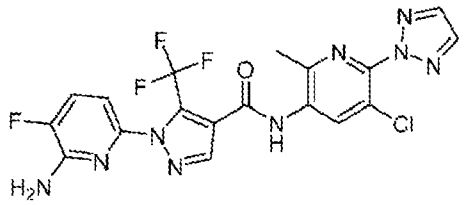
A. (6-(4-((5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoropiridin-2-il)carbamato de terc-butilo, 203a



, **203a**

Se añadió $POCl_3$ (1,571 g, 10,25 mmol) a una a una mezcla del ácido 1-(6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-fluoropiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (2 g, 5,12 mmol), la 5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (1,074 g, 5,12 mmol) y piridina (2,027 g, 25,62 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. Se añadió a la mezcla una solución saturada de K_2CO_3 (120 ml). La mezcla se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, y se filtraron. Los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo de 1:1 a 0:1). Se recogió la fracción deseada y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (1,4 g, pureza: 58,3 %, rendimiento: 27,4 %). LCMS (ESI) m/z M+Na: 604.0 (M+23).

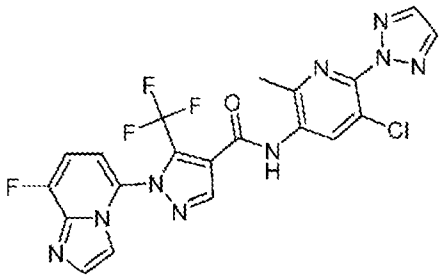
B. 1-(6-amino-5-fluoropiridin-2-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **203b**



203b

El (6-(4-((5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoropiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (1,4 g, 1,40 mmol) y HCl/MeOH (50 ml, 4 M) se agitaron a 30 °C durante 1 h. La mezcla se concentró hasta sequedad. Al residuo se le añadió una solución acuosa saturada de K_2CO_3 (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad para dar el producto en forma de una goma de color naranja (1,1 g, bruto).

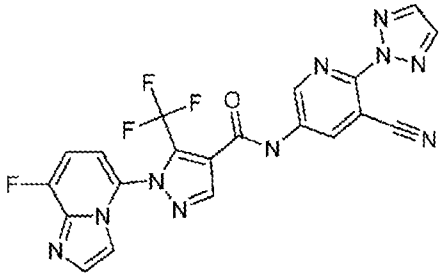
C. N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 203**



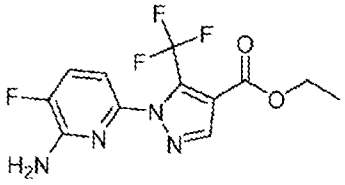
La 1-(6-amino-5-fluoropiridin-2-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (1,1 g, 2,28 mmol) se disolvió en i-PrOH (20 ml) en una atmósfera de N_2. Se añadió a la suspensión 2-bromo-1,1-dietoxietano (899,85 mg, 4,57 mmol), seguido de HBr (2 ml, 48 % en agua). La mezcla resultante se sometió a reflujo después durante 12 horas, y se enfrió hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 30 % al 60 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con hidróxido de amoniaco al 0,05 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se liofilizó hasta sequedad para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro. (302 mg, pureza: 99,2 %, rendimiento: 26,0 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 505,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,53 (s, 3H), 7,40-7,49 (m, 2H), 7,52 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,73-10,40 (m, 1H).

Ejemplo 204

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 204**



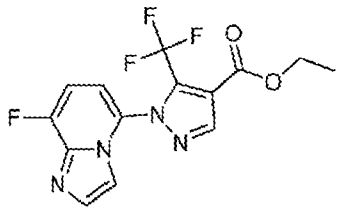
A. 1-(6-amino-5-fluoropiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **204a**



204a

El 1-(6-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-fluoropiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,9 g, 2,15 mmol) y HCl/MeOH (18 ml, 4 M) se agitaron a 30 °C durante 1 h. La mezcla se concentró hasta sequedad. Al residuo se añadió K_2CO_3 acuoso saturado (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y el filtrado se concentró hasta sequedad, para dar el producto como una goma naranja (650 mg, rendimiento: 94,9 %).

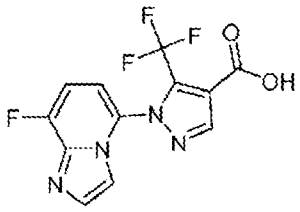
B. 1-(8-Fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **204b**



, **204b**

Se disolvió 1-(6-amino-5-fluoropiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (650 mg, 2,043 mmol) en EtOH (20 ml) en una atmósfera de N_2. Se añadió 2-bromo-1,1-dietoxietano (805,057 mg, 4,085 mmol) a la suspensión seguido de HBr (2 ml, 48 % en agua). La mezcla resultante se sometió a reflujo después durante 12 horas, y se enfrió hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1~1:1). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se concentró a presión reducida, para dar el producto como un sólido amarillo claro (320 mg, rendimiento: 45,8 %). RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,40 (t, J=7,2 Hz, 3H), 4,42 (q, J=7,1 Hz, 2H), 6,91 (dd, J=4,0, 7,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J=8,0, 9,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,30 (s, 1H).

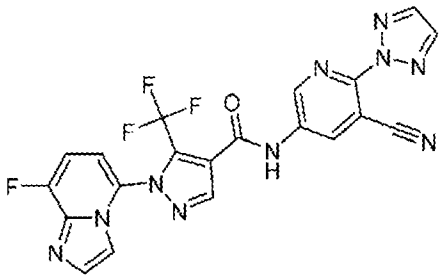
C. Ácido 1-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **204c**



, **204c**

La mezcla de 1-(8-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (320 mg, 0,935 mmol) en HCl concentrado (6,064 ml) se agitó a 130 °C durante 2 horas. El disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto como un sólido amarillo (300 mg, en bruto).

D. N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 204**

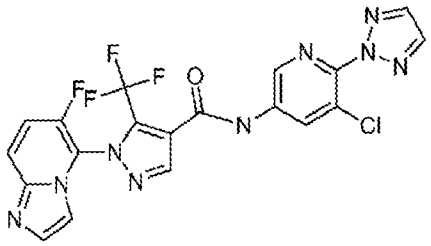


Se añadió $POCl_3$ (292,81 mg, 1,91 mmol) a una mezcla del ácido 1-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (300 mg, 0,96 mmol), el 5-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)nicotinonitrilo (177,76 mg, 0,96 mmol) y piridina (377,63 mg, 4,77 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. Se añadió a la mezcla una solución saturada de $NaHCO_3$ (20 ml). La mezcla se extrajo con 30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 30 % al 60 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con hidróxido de amoniaco al 0,05 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se liofilizó hasta sequedad para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro. (182 mg, pureza: 99,2 %, rendimiento: 39,2 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 482,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,38-

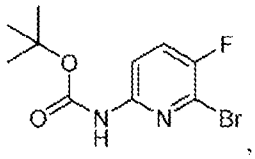
7,51 (m, 2H), 7,53 (dd, J=1,1, 3,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,85 (d, J=2,6 Hz, 1H), 9,06 (d, J=2,4 Hz, 1H), 11,32 (br s, 1H).

Ejemplo 205

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 205**



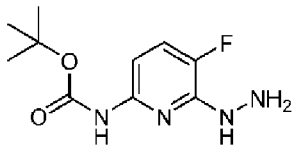
A. (6-bromo-5-fluoropiridin-2-il)carbamato de terc-butilo, 205a



, **205a**

Se disolvió ácido 6-bromo-5-fluoropicolínico (2000 mg, 9,09 mmol) en t-BuOH (60 ml). A continuación, se añadieron DPPA (2576,9 mg, 9,36 mmol) y DIEA (1292,5 mg, 10,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas en una atmósfera de N_2. El disolvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: EtOAc/éter de petróleo de 1/20 a 1/5). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se concentró para dar el producto deseado en forma de una goma incolora (1,6 g, rendimiento: 60,5 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,50 (s, 9H), 7,21 (br s, 1H), 7,39 (dd, J=6,9, 8,9 Hz, 1H), 7,88 (dd, J=3,1, 8,8 Hz, 1H).

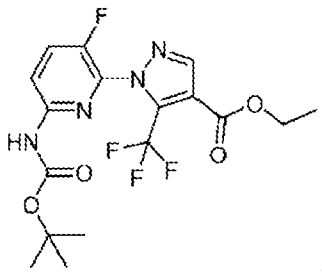
B. (5-Fluoro-6-hidrazinilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo, **205b**



, **205b**

La mezcla de $\{Pd(cinamilo)Cl\}_2$ (26,69 mg, 0,052 mmol) y Mor-DalPhos (47,78 mg, 0,10 mmol) en dioxano (20 ml) se purgó con argón 4 veces. La solución resultante de color amarillo claro se agitó a t.a. en una atmósfera de argón durante 10 min. Se añadieron a la mezcla el (6-bromo-5-fluoropiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (300 mg, 1,03 mmol) y t-BuONa (198,07 mg, 2,06 mmol) y la mezcla se purgó con argón 4 veces. A continuación, la reacción resultante de color amarillo se trató con $NH_2NH_2.H_2O$ (105,28 mg, 98 %, 2,06 mmol) mediante una jeringa. La reacción se purgó con argón 4 veces. A continuación, la mezcla se agitó a 50 °C en una atmósfera de argón durante 2 h. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con CH_2Cl_2/MeOH (20/1, 20 ml). El filtrado se recogió y se concentró para dar el producto bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa (249,6 mg, rendimiento: 100 %).

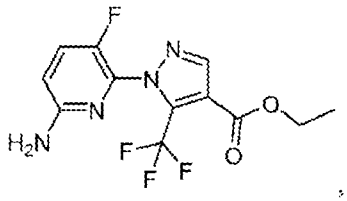
C. 1-(6-((Terc-butoxicarbonil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **205c**



, **205c**

El (5-fluoro-6-hidrazinilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (249 mg, 1,03 mmol) se disolvió en EtOH (10 ml), se añadió 2-(etoximetilen)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (493,74 mg, 2,06 mmol) y se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo desde 100/0 hasta 80/20). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (150 mg, rendimiento: 34,9 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 362,9 (M-55). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,38 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,52 (s, 9H), 4,38 (q, J=7,1 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,60-7,68 (m, 1H), 8,15-8,21 (m, 2H).

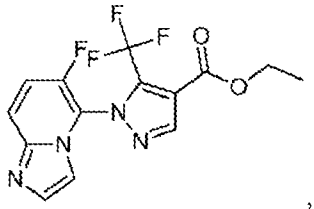
D. 1-(6-amino-3-fluoropiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **205d**



, **205d**

El 1-(6-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fluoropiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,150 g, 0,36 mmol) y HCl/MeOH (3 ml, 4 M) se agitaron a 30 °C durante 1 h. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa (120 mg, rendimiento: 94,4 %).

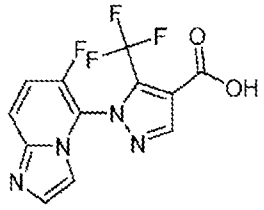
E. 1-(6-Fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **205e**



, **205e**

El 1-(6-amino-3-fluoropiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (120 mg, 0,34 mmol) se disolvió en EtOH (2 ml) en N_2. Se añadió a la suspensión 2-bromo-1,1-dietoxietano (133,35 mg, 0,68 mmol), seguido de HBr (0,2 ml, 48 % en agua). A continuación, la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 12 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo de 10:1 a 1:1). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro (130 mg, pureza: 86,4 %, rendimiento: 97,0 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 342,9.

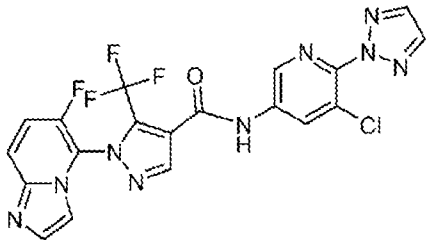
F. Ácido 1-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **205f**



, **205f**

La mezcla del 1-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (130 mg, 0,33 mmol) en HCl concentrado (2,13 ml) se agitó a 130 °C durante 2 h. El disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (120 mg, bruto).

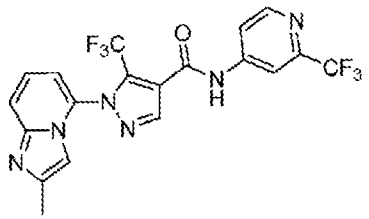
G. N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 205**



Se añadió gota a gota $POCl_3$ (117,12 mg, 0,76 mmol) a una mezcla del ácido 1-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (120 mg, 0,38 mmol), la 5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-amina (74,71 mg, 0,38 mmol) y piridina (151,05 mg, 1,91 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. Se añadió a la mezcla una solución saturada de K_2CO_3 (100 ml). La mezcla se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y, a continuación, se filtraron. Los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 35 % al 65 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con hidróxido de amoniaco al 0,05 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro (86,9 mg, pureza: 100 %, rendimiento: 46,3 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 491,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,61 (s, 1H), 7,68 (dd, J=8,8, 9,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=4,6, 10,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,65 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,82 (d, J=2,2 Hz, 1H), 11,30 (br s, 1H).

Ejemplo 206

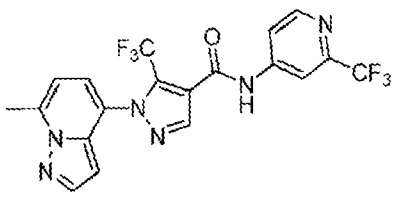
1-(2-Metilimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 206**



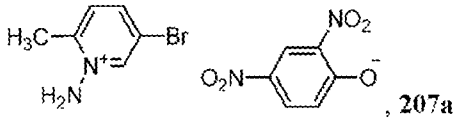
Se añadió $POCl_3$ (98,85 mg, 0,65 mmol) a una mezcla del ácido 1-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,32 mmol), 2-(trifluorometil)piridin-4-amina (52,26 mg, 0,32 mmol), piridina (127,49 mg, 1,61 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mj) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se templó con 20 ml de una solución saturada de K_2CO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml x 3). La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 35 % al 65 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con hidróxido de amoniaco al 0,05 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente orgánico se concentró a presión reducida. La capa acuosa se liofilizó hasta sequedad para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. (80 mg, pureza: 99,5 %, rendimiento: 54,3 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 454,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,32 (s, 3 H), 7,08 (s, 1 H), 7,32 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J=9,04, 7,28 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=9,04 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J=5,73, 1,76 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,69 (d, J=5,29 Hz, 1 H), 11,29 (s, 1 H).

Ejemplo 207

1-(7-Metilpirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 207**



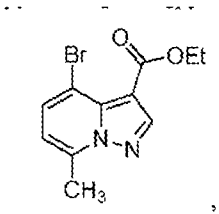
A. 2,4-Dinitrofenolato de 1-amino-5-bromo-2-metilpiridin-1-io, **207a**



, **207a**

Se disolvió 5-bromo-2-metilpiridina (5 g, 29,07 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) y se añadió a la mezcla O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (6,366 g, 31,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un sólido de color negro (11 g), que se usó directamente en la siguiente etapa.

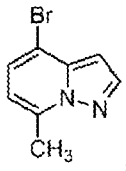
B. 4-bromo-7-metilpirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo, **207b**



, **207b**

El 2,4-dinitrofenolato de 1-amino-5-bromo-2-metilpiridin-1-io (3,989 g, 10,75 mmol) se disolvió en DMF (20 ml) y, a continuación, se añadieron propiolato de etilo (1,054 g, 10,75 mmol) y K_2CO_3 (2,971 g, 21,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un sólido de color negro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 85/15). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillo (0,9 g, pureza: 85,2 %, rendimiento: 25,2 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 285,0

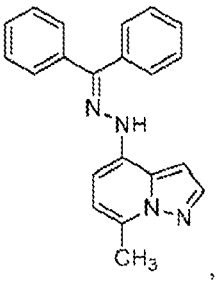
C. 4-bromo-7-metilpirazolo[1,5-a]piridina, **207c**



, **207c**

El 4-bromo-7-metilpirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo (800 mg, 2,53 mmol, 85,2 % de pureza) y el HBr (48 %, 5 ml) se agitaron a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se ajustó hasta un pH de 6 usando NaOH 5 N y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 90/10). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (500 mg, 93,6 % de rendimiento).

D. 4-(2-(Difenilmetilen)hidrazinil)-7-metilpirazolo[1,5-a]piridina, **207d**

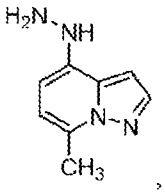


, **207d**

Se suspendieron $Pd(OAc)_2$ (46,80 mg, 0,21 mmol) y BINAP (259,62 mg, 0,42 mmol) en dioxano (15 ml) y se hizo burbujear N_2 en los mismos durante 3 min. Se añadieron 4-bromo-7-metilpirazolo[1,5-a]piridina (440 mg, 2,09 mmol), (difenilmetileno)hidrazina (818,25 mg, 4,17 mmol) y Cs_2CO_3 (1,358 g, 4,17 mmol) y se purgaron con N_2 durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con EtOAc (50 ml x 5). Los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un aceite de color marrón. El aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 70/30). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró

a presión reducida para proporcionar el compuesto en forma de un sólido de color amarillo (600 mg, pureza: 75,7 %, rendimiento: 66,7 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 327,0

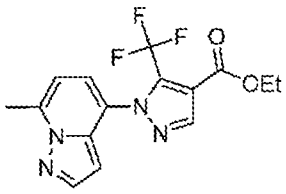
E. 4-Hidrazinil-7-metilpirazolo[1,5-a]piridina, **207e**



, **207e**

La 4-(2-(difenilmetilen)hidrazinil)-7-metilpirazolo[1,5-a]piridina (550 mg, 1,28 mmol, 75,7 % de pureza) se disolvió en dioxano (5 ml) y se añadió HCl concentrado (12 M, 0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un sólido de color negro (350 mg). El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

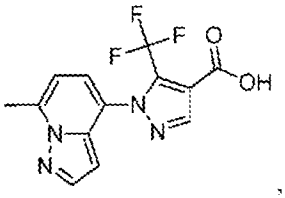
F. 1-(7-Metilpirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1h-pirazol-4-carboxilato de etilo, **207f**



, **207f**

La 4-hidrazinil-7-metilpirazolo[1,5-a]piridina (350 mg, 1,76 mmol, sal de HCl) se disolvió en EtOH (10 ml), se añadieron 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (423,16 mg, 1,76 mmol) y Et_3N (356,57 mg, 3,52 mmol), y se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color negro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo de 100/0 a 85/15). Se recogió la fracción deseada y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillo (400 mg, pureza: 98,8 %, rendimiento: 66,3 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 339,2

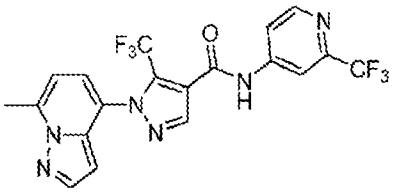
G. Ácido 1-(7-metilpirazolo[1,5-a]piridina-4-il)-5-(trifluorometil)-1h-pirazol-4-carboxílico, **207g**



, **207g**

El 1-(7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (400 mg, 1,18 mmol) se disolvió en THF/H2O=1/1 (10 ml) y se añadió LiOH (56,64 mg, 2,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se ajustó hasta un pH de 5 usando HCl 2 N y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un sólido color amarillo (350 mg, pureza: 97,2 %, rendimiento: 92,7 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 311,0

H. Ácido 1-(7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1h-pirazolo-4-carboxílico, **compuesto 207**

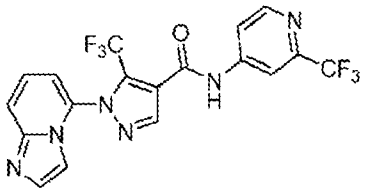


Se añadió gota a gota $POCl_3$ (0,07 ml, 0,75 mmol) a una solución del ácido 1-(7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (120 mg, 0,38 mmol, 97,2 % de pureza), la 2-(trifluorometil)piridin-4-amina (60,9 mg, 0,38 mmol) y piridina (0,15 ml, 1,88 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 1,5 h. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (15 ml x 3). La capa orgánica separada se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 35 % al 68 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con hidróxido de amoniaco al 0,05 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente orgánico se concentró a presión reducida. La capa acuosa se liofilizó hasta sequedad para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (61,8 mg, pureza: 98,1 %, rendimiento: 35,5 %). LCMS (ESI) m/z M+1:454,9. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,78 (s, 3 H) 6,36 (d, J=2,43 Hz, 1 H) 7,02 (d, J=7,94 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=7,50 Hz, 1 H) 7,95 (dd, J=5,40, 1,65 Hz, 1 H) 8,15 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 8,21 (d, J=1,54 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,69 (d, J=5,51 Hz, 1 H) 11,24 (br s, 1 H).

Ejemplo 208

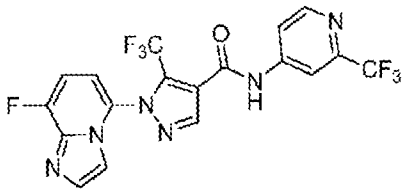
1-(Imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-n-(2-(trifluorometil)piridina-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 208**



Se añadió $POCl_3$ (149,87 mg, 0,98 mmol) a una mezcla del ácido 1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 0,49 mmol, 96,5 % de pureza), 2-(trifluorometil)piridin-4-amina (79,22 mg, 0,49 mmol) y piridina (193,28 mg, 2,44 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. Se añadió a la mezcla una solución saturada de K_2CO_3 (5 ml). La mezcla se extrajo con 5 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y, a continuación, se filtraron. Los filtrados se concentraron a presión reducida, para proporcionar un producto bruto como un aceite marrón. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 30 % al 55 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con hidróxido de amoniaco al 0,05 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se liofilizó hasta sequedad para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo claro (60,2 mg, pureza: 99,3 %, rendimiento: 27,8 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 440,9. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,36 (d, J=0,7 Hz, 1H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,71 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,96 (dd, J=1,9, 5,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,70 (d, J=5,5 Hz, 1H), 11,28 (br s, 1H).

Ejemplo 209

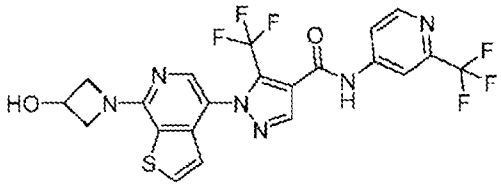
1-(8-Fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 209**



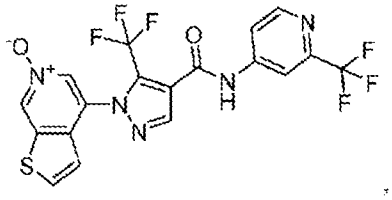
Se añadió gota a gota $POCl_3$ (117,12 mg, 0,76 mmol) a una solución del ácido 1-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (120 mg, 0,38 mmol), la 2-(trifluorometil)piridin-4-amina (61,92 mg, 0,38 mmol) y piridina (151,05 mg, 1,91 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (2,5 ml) a la mezcla. El pH se ajustó hasta aproximadamente 7 añadiendo progresivamente NaHCOs (ac.). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (5 ml x 3). La capa orgánica separada se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se concentró para dar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (del 35 % al 65 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con hidróxido de amoniaco al 0,05 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente orgánico se concentró a presión reducida. La capa acuosa se liofilizó hasta sequedad para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (110 mg, pureza: 99,0 %, rendimiento: 62,2 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 458,9. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,41-7,46 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,51 (d, J=3,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,96 (dd, J=1,9, 5,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,71 (d, J=5,5 Hz, 1H), 11,25 (br s, 1H).

Ejemplo 210

1-(7-(3-Hidroxiazetidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 210**



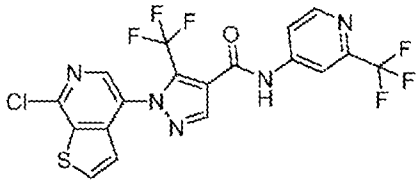
A. 6-Óxido de 4-(5-(trifluorometil)-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)tieno[2,3-c]piridina, **210a**



210a

Se añadió m-CPBA (0,566 g, 3,28 mmol) a una solución de 1-(tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (0,5 g, 1,09 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. La solución se lavó con una solución acuosa saturada de Na_2SO_3 (30 ml), solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (30 ml) y salmuera (50 ml). Los extractos se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite bruto. El aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 0/100). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,35 g, 66,7 %).

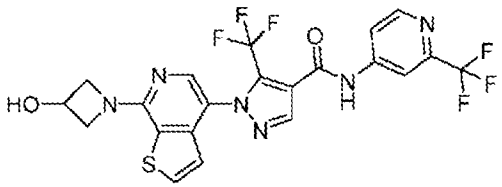
B. 1-(7-Clorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **210b**



210b

Se añadió 6-óxido de 4-(5-(trifluorometil)-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)tieno[2,3-c]piridina (180 mg, 0,38 mmol) a la mezcla de $POCl_3$ (0,34 ml, 3,75 mmol) en $CHCl_3$ (10 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió a una solución acuosa en agitación (50 ml). A continuación, la mezcla se basificó usando $NaHCO_3$, seguido de la extracción con CH_2Cl_2 (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y, a continuación, se filtraron. Los filtrados se concentraron a presión reducida, para proporcionar un producto bruto como un aceite marrón. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 1:0 a éter de petróleo/acetato de etilo 1:1). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un aceite incoloro (0, 15 g, 81,3 %).

C. 1-(7-(3-Hidroxiazetidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 210**

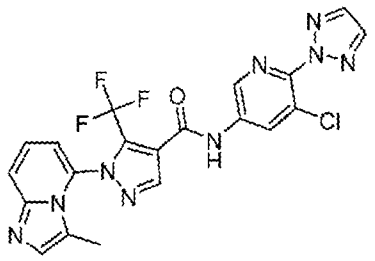


Se añadió Na_2CO_3 (53,88 mg, 0,51 mmol) a una solución de la 1-(7-clorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol) y clorhidrato de azetidin-3-ol (33,42 mg, 0,31 mmol) en DMA (4 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto en forma de un sólido de color amarillo, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 26 % al 56 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con hidróxido de amoniaco al 0,05 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente orgánico se concentró a presión reducida y se liofilizó hasta sequedad para dar el producto en forma de un sólido de color marrón. (76 mg, 70,7 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 528,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,07 (2 H, dd, J=9,15, 4,30 Hz), 4,51-

4,57 (2 H, m), 4,60-4,67 (1 H, m), 6,89 (1 H, d, J=5,51 Hz), 7,81 (1 H, br d, J=3,75 Hz), 8,01 (1 H, s), 8,09 (1 H, d, J=5,29 Hz), 8,14 (1 H, d, J=1,76 Hz), 8,34 (1 H, s), 8,56 (1 H, d, J=5,51 Hz).

Ejemplo 211

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 211**

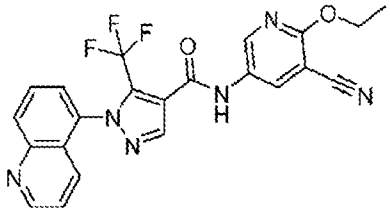


El compuesto del título se preparó según el ejemplo 205, sustituyendo los reactivos, materiales de partida y métodos de purificación apropiados, y ajustando las temperaturas, los tiempos y otras variables o parámetros de reacción. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,346 (br s, 1 H), 8,833 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,614-8,684 (m, 2 H), 8,171 (s, 2 H), 7,808-7,888 (m, 1 H), 7,487 (s, 1 H), 7,328-7,392 (m, 2 H), 1,787 (s, 3 H). LCMS (ESI): m/z 487,9 $[M+H]^+$

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 3 y 4 anteriores, y seleccionando y sustituyendo los reactivos, materiales de partida y métodos de purificación apropiados, y ajustando las temperaturas, los tiempos y otras variables o parámetros de reacción, según sea necesario o deseable, como reconocerán fácilmente los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos.

Ejemplo 70

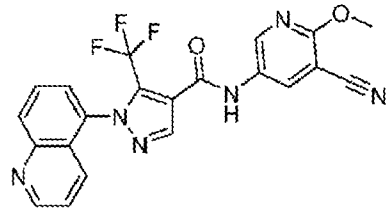
N-(5-ciano-6-etoxipiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 81**



RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (t, J=7,06 Hz, 2 H), 4,50 (q, J=7,06 Hz, 2 H), 7,48 (dd, J=8,49, 4,30 Hz, 1 H), 7,59-7,66 (m, 2 H), 7,70 (br s, 1 H), 7,82-7,87 (m, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,34-8,38 (m, 1 H), 8,43 (br s, 2 H), 9,03 (br d, J=2,65 Hz, 1 H). LCMS (ESI): m/z 487,9 $[M+H]^+$

Ejemplo 71

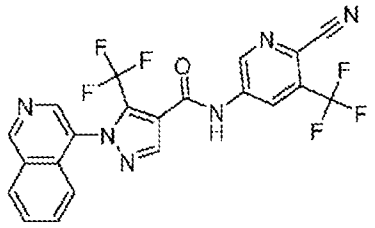
N-(5-ciano-6-metoxipiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 85**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,99 (s, 3 H), 7,55-7,61 (m, 1 H), 7,62-7,68 (m, 1 H), 7,85-7,91 (m, 1 H), 7,92-7,98 (m, 1 H), 8,31 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,46-8,56 (m, 2 H), 8,69 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 9,03 (dd, J=4,08, 1,65 Hz, 1 H), 10,93 (br s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 439,0 $[M+H]^+$

Ejemplo 72

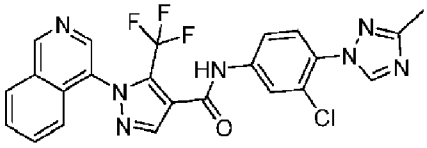
N-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 49**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,26 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,83-7,88 (m, 1 H), 7,90-7,96 (m, 1 H), 8,37 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,80 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 9,25 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 9,60 (s, 1 H), 11,58 (br s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 476,9 $[M+H]^+$

Ejemplo 73

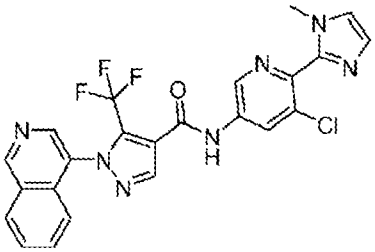
N-(3-cloro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 55**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2,41 (s, 3 H), 7,44 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,84-8,01 (m, 3 H), 8,17-8,26 (m, 2 H), 8,36-8,43 (m, 2 H), 8,72 (br s, 1 H), 9,49-9,66 (m, 1 H), 9,60 (br s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 498,0 $[M+H]^+$

Ejemplo 74

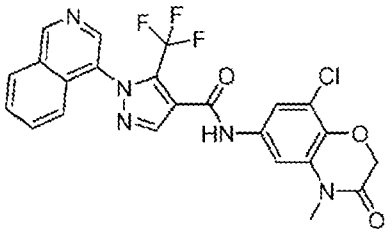
N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 98**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 3,70 (s, 3 H), 7,12 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,39 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,84-7,89 (m, 1 H), 7,90-7,95 (m, 1 H), 8,34 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,60 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,91 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 9,52 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 497,9$[M+H]^+$

Ejemplo 75

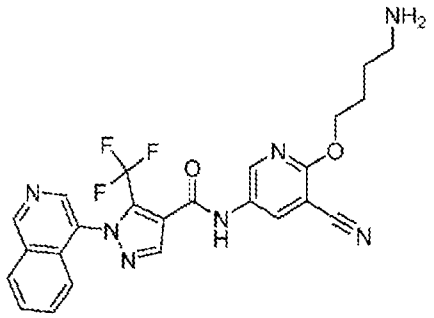
N-(8-cloro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 97**



RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,28 (s, 3 H), 4,77 (s, 2 H), 7,26 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,45 (br s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,81-7,89 (m, 1 H), 7,89-7,98 (m, 1 H), 8,37 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 9,60 (s, 1 H), 10,71 (br s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 501,9 $[M+H]^+$

Ejemplo 76

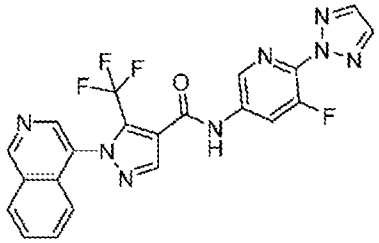
N-(6-(4-Aminobutoxi)-5-cianopiridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 84**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,31 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,81 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,61 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,38 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 8,09-7,89 (m, 4H), 7,89-7,82 (m, 1H), 7,28 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 4,41 (br t, J=6,1 Hz, 2H), 2,84 (br d, J=6,0 Hz, 2H), 1,87-1,63 (m, 4H). LCMS (ESI): m/z 496,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 77

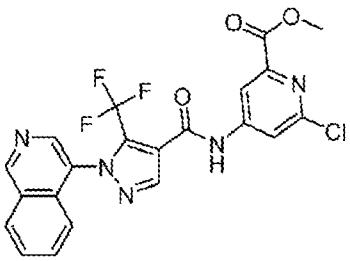
N-(5-Fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 61**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,28 (br d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,84-7,96 (m, 3 H), 8,03 (d, J=3,09 Hz, 1 H), 8,37 (br d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,54-8,73 (m, 2 H), 8,78 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 9,61 (s, 1 H), 11,41 (br s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 500,9 $[M+H]^+$

Ejemplo 78

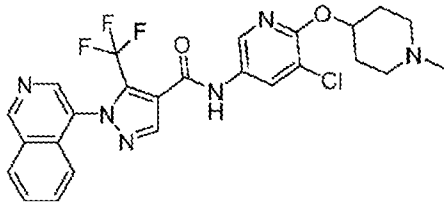
6-cloro-4-(1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinato de metilo, **compuesto 74**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,89 (s, 3 H), 7,26 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,80-7,88 (m, 1 H, 7,89-7,97 (m, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,30-8,40 (m, 2 H), 8,61 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 9,59 (s, 1 H), 11,33 (br s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 475,9 $[M+H]^+$

Ejemplo 79

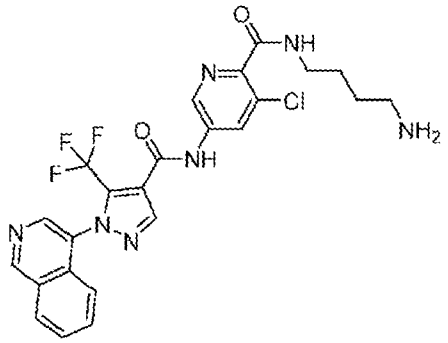
N-(5-cloro-6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 45**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,70-1,81 (m, 2 H), 1,98 (br s, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,33 (br s, 2 H), 2,48-2,52 (m, 34 H), 2,67 (br s, 2 H), 5,08 (br d, J=4,41 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,82-7,90 (m, 1 H), 7,90-7,98 (m, 1 H), 8,29 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,35-8,42 (m, 2 H), 8,55 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 9,61 (s, 1 H), 10,80 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 531,0 $[M+H]^+$

Ejemplo 80

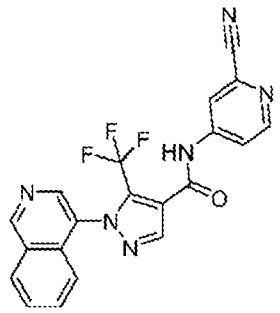
N-(4-Aminobutil)-3-cloro-5-(1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinamida, **compuesto 72**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,57 (br s, 4 H), 2,73-2,85 (m, 2 H), 3,19-3,33 (m, 2 H), 7,30 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,84-7,90 (m, 1 H), 7,95 (br t, J=7,06 Hz, 3 H), 8,39 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,50 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,68 (br t, J=5,84 Hz, 1 H), 8,79 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,95-9,02 (m, 1 H), 8,97 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 11,53 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 532,0 $[M+H]^+$

Ejemplo 81

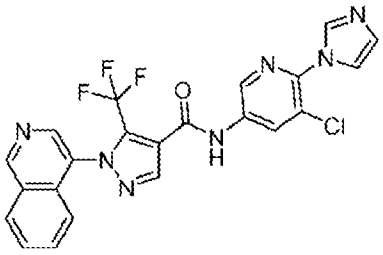
N-(2-Cianopiridin-4-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 77**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,30 (br s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,70 (br d, J=5,5 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,39 (br d, J=8,3 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,02-7,91 (m, 2H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,29 (br d, J=8,5 Hz, 1H). LCMS (ESI): m/z 531,0 $[M+H]^+$

Ejemplo 82

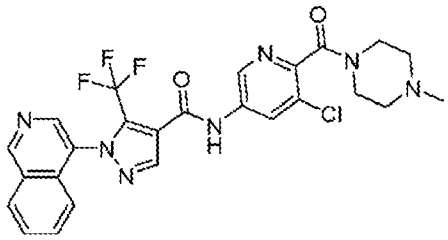
N-(5-cloro-6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 70**



RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,20 (s, 1 H), 7,34 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,74-7,84 (m, 2 H), 8,14-8,21 (m, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,55 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,75 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 9,46 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 483,9 $[M+H]^+$

Ejemplo 83

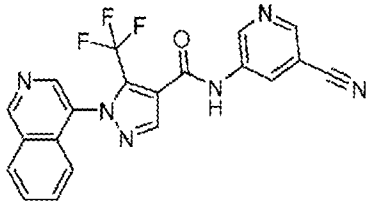
N-(5-cloro-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 48**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2,99 (s, 3 H), 3,15-3,29 (m, 2 H), 3,32-3,44 (m, 2 H), 3,47-3,64 (m, 2 H), 3,66-3,79 (m, 2 H), 7,65 (br d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,14 (br t, J=7,61 Hz, 1 H), 8,23-8,32 (m, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,56 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,67 (br d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 9,05 (br s, 1 H), 9,99 (br s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 543,9 $[M+H]^+$

Ejemplo 84

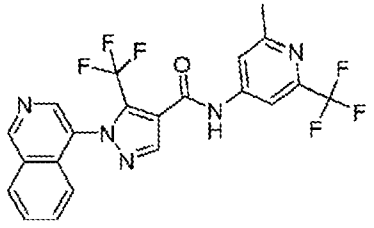
N-(5-Cianopiridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 82**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,44 (br s, 1H), 9,66 (br s, 1H), 9,18 (br s, 1H), 8,80 (br d, J=16,3 Hz, 2H), 8,70 (br d, J=17,0 Hz, 2H), 8,40 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 8,02-7,79 (m, 2H), 7,30 (br d, J=7,9 Hz, 1H). LCMS (ESI): m/z 409,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 85

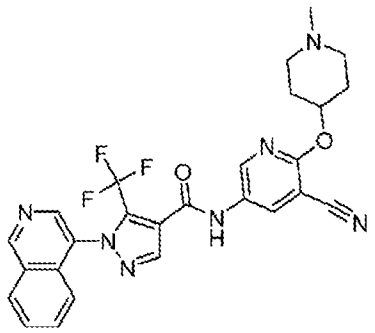
1-(isoquinolin-4-il)-N-(2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 73**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2,60 (s, 3 H), 7,38 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,81-7,96 (m, 3 H), 8,04 (d, J=1,54 Hz, 1 H), 8,33 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 9,51 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 531,0 $[M+H]^+$

Ejemplo 86

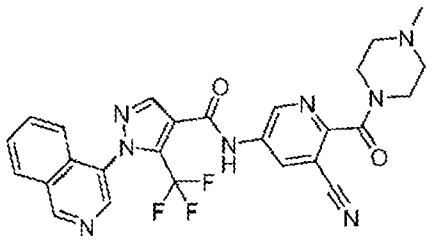
N-(5-ciano-6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 80**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,26 (br s, 1H), 10,82 (br s, 1H), 9,62 (br s, 1H), 8,89-8,51 (m, 4H), 8,38 (br s, 1H), 8,04-7,73 (m, 2H), 7,28 (br s, 1H), 5,45-5,09 (m, 1H), 3,50-3,31 (m, 2H), 3,21-2,97 (m, 2H), 2,75 (br d, J=12,3 Hz, 3H), 2,35-2,11 (m, 3H), 2,01 (br s, 1H). LCMS (ESI): m/z 522,0 $[M+H]^+$

Ejemplo 87

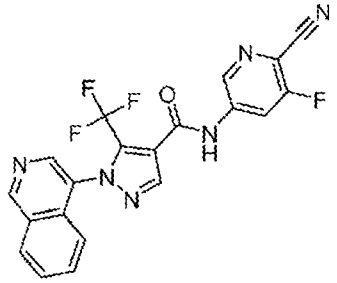
N-(5-ciano-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 96**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2,99 (s, 3 H), 3,18-3,28 (m, 1 H), 3,31-3,35 (m, 1 H), 3,35-3,79 (m, 5 H), 4,18 (br s, 1 H), 7,40 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,83-7,97 (m, 2 H), 8,35 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,64-8,74 (m, 1 H), 8,78 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,14 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,58 (br s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 535,0 $[M+H]^+$

Ejemplo 88

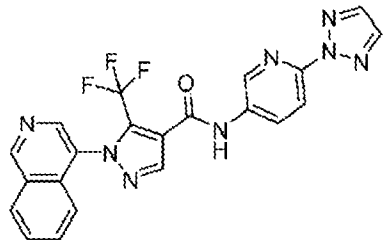
N-(6-ciano-5-fluoropiridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 41**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7,56-7,64 (m, 1 H), 8,03-8,13 (m, 1 H), 8,16-8,25 (m, 1 H), 8,50-8,57 (m, 2 H), 8,57-8,63 (m, 1 H), 8,75-8,82 (m, 1 H), 8,94-8,98 (m, 1 H), 9,89 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 427,0 $[M+H]^+$

Ejemplo 89

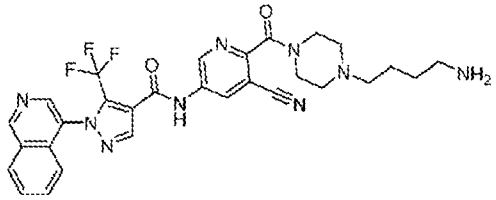
N-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 71**



RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,34 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,74-7,84 (m, 2 H), 7,92 (s, 2 H), 8,10-8,19 (m, 3 H), 8,27 (s, 1 H), 8,57-8,62 (m, 2 H), 8,64 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 9,45 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 451,0 $[M+H]^+$

Ejemplo 90

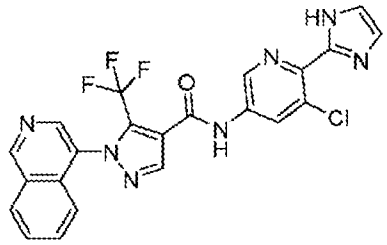
N-(6-(4-(4-Aminobutil)piperazina-1-carbonil)-5-cianopiridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 101**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,72 (br s, 4 H), 2,64-2,87 (m, 4 H), 2,98 (br s, 2 H), 3,49-3,70 (m, 1 H), 3,58 (br s, 1 H), 3,76-4,09 (m, 1 H), 3,92 (br s, 1 H), 4,66 (br s, 2 H), 7,39 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,83-7,96 (m, 2 H), 8,34 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,78 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 9,12 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 9,52 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 592,0 $[M+H]^+$

Ejemplo 91

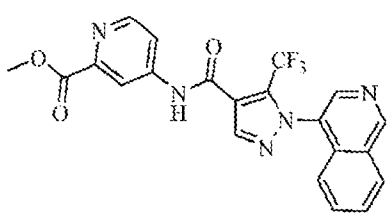
N-(5-cloro-6-(1H-imidazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 104**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,07-7,33 (m, 2 H) 7,75-7,96 (m, 3 H), 8,37 (br d, J=7,94 Hz, 2 H), 8,71 (br d, J=1,76 Hz, 2 H), 8,79 (d, *J*=11,47 Hz, 1 H), 9,20 (br d, J=1,76 Hz, 1 H), 9,61 (s, 1 H), 11,77 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 477,0 $[M+H]^+$

Ejemplo 92

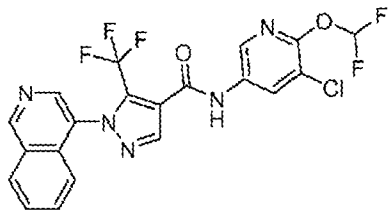
4-(1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinato de metilo, **compuesto 75**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 4,15 (s, 3 H) 7,64 (d, J=8,38 Hz, 1 H) 8,08-8,16 (m, 1 H) 8,22-8,29 (m, 1 H) 8,58-8,69 (m, 3 H) 8,80 (d, J=6,61 Hz, 1 H) 8,90-8,97 (m, 1 H) 9,03 (br s, 1 H) 9,96 (br s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 442,0 $[M+H]^+$

Ejemplo 106

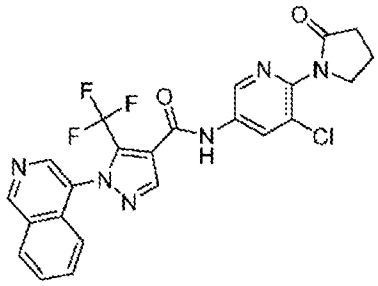
N-(5-cloro-6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 106**



RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,32 (br d, J=7,94 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,71-7,90 (m, 4 H), 8,14-8,19 (m, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 9,44 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 483,8 $[M+H]^+$

Ejemplo 107

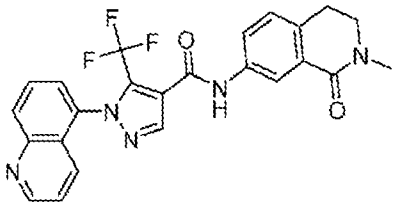
N-(5-cloro-6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 107**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,09-2,21 (m, 2 H), 2,46 (br s, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 7,27 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,81-7,89 (m, 1 H), 7,90-7,97 (m, 1 H), 8,31-8,40 (m, 1 H), 8,41-8,47 (m, 1 H), 8,56-8,61 (m, 1 H), 8,70-8,82 (m, 2 H), 9,56-9,66 (m, 1 H), 11,06-11,12 (m, 1 H). LCMS (ESI): m/z 501,0 $[M+H]^+$

Ejemplo 212

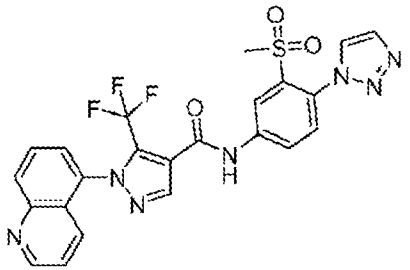
N-(2-Metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 212**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,96 (br t, J=6,62 Hz, 2 H), 3,04 (s, 3 H) 3,53-3,56 (m, 2 H), 7,30 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=3,09 Hz, 2 H), 7,89 (dd, J=8,16, 1,98 Hz, 1 H), 7,94-7,98 (m, 1 H), 7,99-8,05 (m, 1 H), 8,23 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,37 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 9,12 (t, J=2,87 Hz, 1 H), 10,71 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* $[M+1]^+$ 466,0

Ejemplo 213

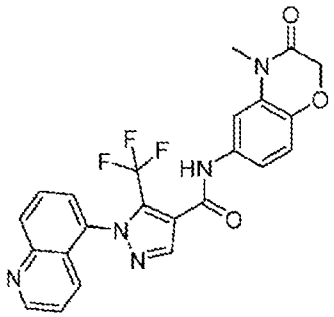
N-(3-(Metilsulfonil)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 213**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 3,24 (s, 3 H), 7,69 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,15-8,23 (m, 2 H), 8,32-8,38 (m, 3 H), 8,48 (s, 1 H), 8,53 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 8,61 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 8,66 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,38 (d, J=4,41 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 528,2

Ejemplo 214

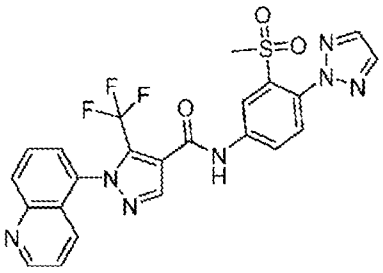
N-(4-Metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 214**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,66 (1 H, s), 9,06-9,18 (1 H, m), 8,51 (1 H, s), 8,38 (1 H, d, J=8,38 Hz), 8,00-8,07 (1 H, m), 7,91-7,99 (1 H, m), 7,73-7,81 (2 H, m), 7,60 (1 H, d, J=2,21 Hz), 7,37 (1 H, dd, J=8,60, 2,21 Hz), 7,00 (1 H, d, J=8,60 Hz), 4,63 (2 H, s) 3,26 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): [M+1]$^+$ 468,0

Ejemplo 215

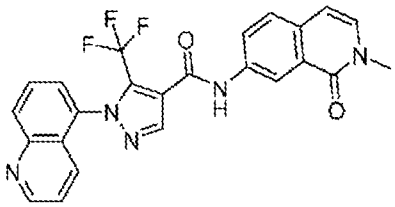
N-(3-(Metilsulfonil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 215**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 3,53 (s, 3 H), 7,77 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,00 (s, 2 H), 8,10 (dd, J=8,60, 5,07 Hz, 1 H), 8,16 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,27-8,34 (m, 2 H), 8,44-8,53 (m, 3 H), 8,64 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 9,33 (d, J=3,97 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 528,1

Ejemplo 216

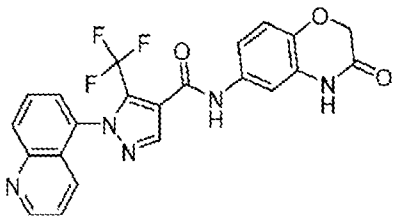
N-(2-Metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-7-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 216**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,51 (s, 3 H), 3,99 (br s, 18 H), 6,59 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,64-7,74 (m, 3 H), 7,90-8.03 (m, 2 H), 8,07 (br d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,34 (br d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 9,08 (br s, 1 H), 10,86 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): [M+1]$^+$ 464,0

Ejemplo 217

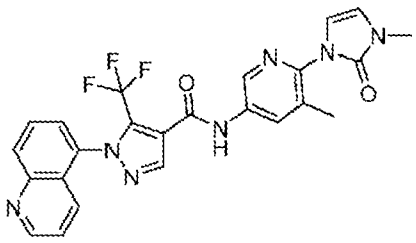
N-(3-Oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 217**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,78 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 9,08-9,01 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,31 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,51 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=2,2, 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H). LC-MS: (ES, *m/z*): [M+1]$^+$ 453,9

Ejemplo 218

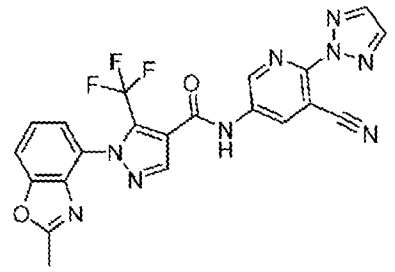
N-(5-Metil-6-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 218**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2,34 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 6,69 (d, J=3,01 Hz, 1 H), 6,74 (d, J=2,76 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J=8,53, 4,27 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=8,03 Hz, 1 H), 7,85 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,96-8,02 (m, 1 H), 8,29 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 8,32-8,39 (m, 2 H), 8,72 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 9,03 (dd, J=4,27, 1,51 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 494,0

Ejemplo 219

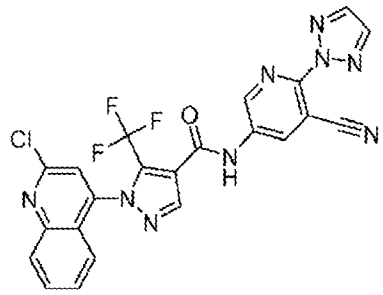
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilbenzo[d]oxazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 219**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,12 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,89 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,01-7,93 (m, 1H), 7,64-7,53 (m, 2H), 2,65 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): [M+1]$^+$ 479,9

Ejemplo 220

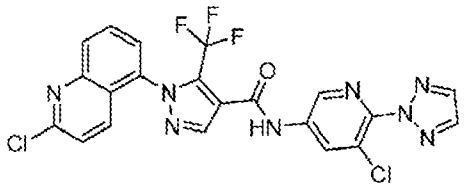
1-(2-Cloroquinolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 220**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,54 (s, 1 H), 9,08 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,85 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,25-8,36 (m, 4 H), 8,05-8,13 (m, 1 H), 8,01 (t, J=7,17 Hz, 1 H), 7,87-7,93 (m, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 509,9

Ejemplo 221

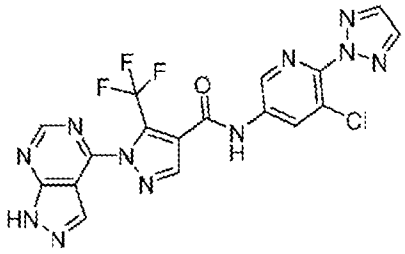
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-cloroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 221**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7,60-7,64 (m, 1 H), 7,73 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,83 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,96-8,01 (m, 1 H), 8,04 (s, 2 H), 8,23 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,72 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,79 (d, J=2,21 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 518,9

Ejemplo 222

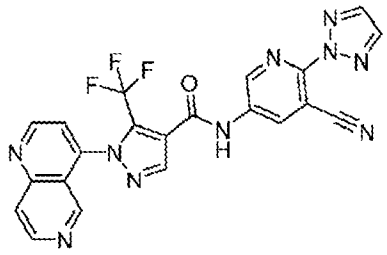
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 222**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,98 (s, 1 H), 8,78 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,60 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,16 (s, 2 H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 475,9

Ejemplo 223

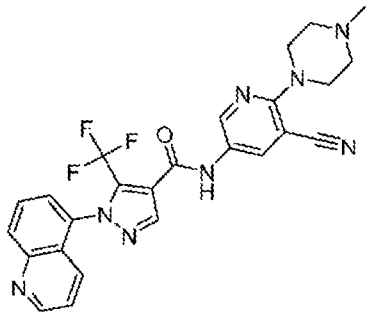
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1,6-naftiridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 223**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,48 (s, 1 H), 9,39-9,43 (m, 1 H), 9,10-9,15 (m, 1 H), 8,89-8,95 (m, 3 H), 8,71-8,76 (m, 1 H), 8,31 (s, 2 H), 8,14-8,20 (m, 1 H), 8,03-8,10 (m, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): [M+1]$^+$ 476,9

Ejemplo 224

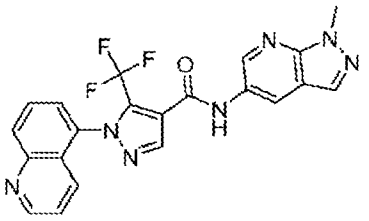
N-(5-ciano-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 224**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,08-11,18 (m, 1 H), 10,83-10,99 (m, 1 H), 9,05 (br s, 1 H), 8,73-8,82 (m, 1 H), 8,56-8,64 (m, 1 H), 8,44-8,55 (m, 1 H), 8,27-8,38 (m, 1 H), 7,94-8,02 (m, 1 H), 7,88-7,93 (m, 1 H), 7,59-7,71 (m, 2 H), 4,07-4,21 (m, 2 H), 3,52-3,64 (m, 4 H), 3,16 (br d, J=9,92 Hz, 2 H), 2,75-2,87 (m, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 507,0

Ejemplo 225

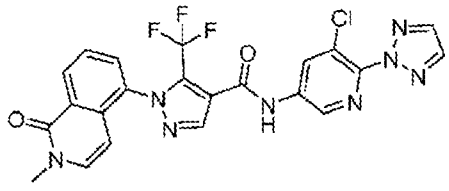
N-(1-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 225**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,09 (s, 1H), 9,21 (d, J=4,0 Hz, 1H), 8,81 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,71-8,62 (m, 2H), 8,47 (d, J=8,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (t, J=8,0 Hz, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,99 (br d, J=8,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=4,5, 8,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 438,0

Ejemplo 226

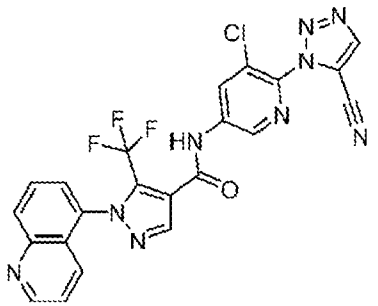
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 226**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,24 (1 H, s), 8,82 (1 H, d, J=2,21 Hz), 8,64 (1 H, d, J=2,20 Hz), 8,53 (1 H, s), 8,45 (1 H, d, J=8,16 Hz), 8,16 (2 H, s), 7,93 (1 H, d, J=7,06 Hz), 7,66 (1 H, t, J=7,94 Hz), 7,56 (1 H, d, J=7,50 Hz), 5,71 (1 H, d, J=7,72 Hz), 3,50 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 514,9

Ejemplo 227

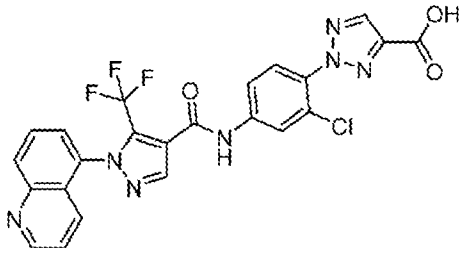
N-(5-cloro-6-(5-ciano-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 227**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7,97 (dd, J=8,60, 5,07 Hz, 1 H), 8,06 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,18-8,23 (m, 1 H), 8,28 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,42-8,47 (m, 2 H), 8,77 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,85 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 9,23 (dd, J=4,85, 1,32 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 509,9

Ejemplo 228

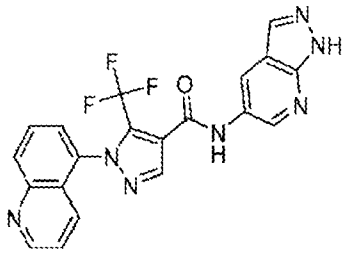
Ácido 2-(2-cloro-4-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico, **compuesto 228**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,27 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 9,03 (br d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,30 (br d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,86-7,97 (m, 3 H), 7,74 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,58-7,68 (m, 2 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 527,8

Ejemplo 229

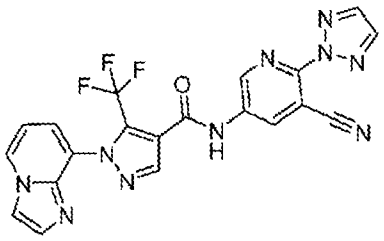
N-(1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-S-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 229**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,99 (s, 1H), 9,13 (br d, J=2,9 Hz, 1H), 8,76 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,39 (d, J=8,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07-8,00 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,85-7,70 (m, 2H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 424,0

Ejemplo 230

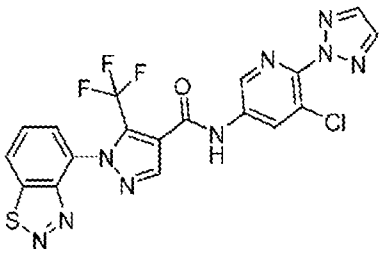
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 230**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,35 (br t, J=7,06 Hz, 1 H), 7,90-7,95 (m, 2 H), 8,32 (s, 2 H), 8,34 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,94 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,97 (d, J=6,84 Hz, 1 H), 9,18 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 11,49 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 465,0

Ejemplo 231

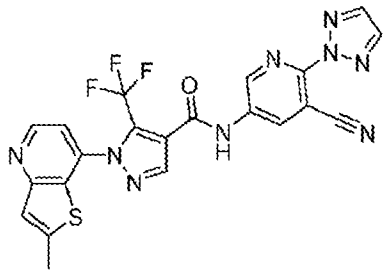
1-(Benzo[d][1,2,3]tiadiazol-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 231**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,32 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,73-8,64 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,11-7,95 (m, 2H). LC-MS: (ES, *m/z):* $[M+1]^+$ 491,9

Ejemplo 232

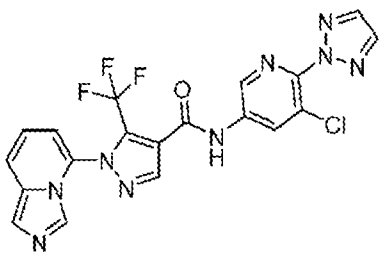
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 232**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,66 (s, 3 H), 7,49 (s, 1 H), 7,59 (d, J=4,85 Hz, 1 H), 8,31 (s, 2 H), 8,67 (s, 1 H), 8,84 (d, J=5,07 Hz, 1 H), 8,88 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,11 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 11,54 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 495,9

Ejemplo 233

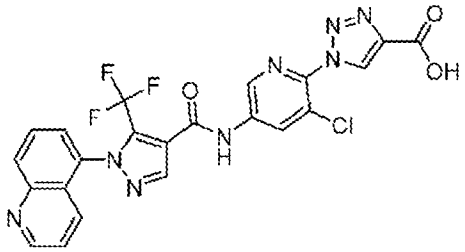
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,5-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 233**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,19 (dd, J=9,15, 6,95 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=6,84 Hz, 1 H), 7,96-8,04 (m, 2 H), 8,20 (s, 2 H), 8,57 (s, 1 H), 8,73 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,95 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 11,60 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): [M+1]$^+$ 473,9

Ejemplo 234

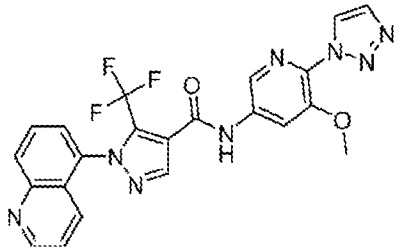
Ácido 1-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico, **compuesto 234**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,09 (dd, J=8,53, 5,02 Hz, 1 H), 8,15 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 8,29 (t, J=8,16 Hz, 1 H), 8,44-8,53 (m, 3 H), 8,78 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,88 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 9,32 (br d, J=5,02 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 528,8

Ejemplo 235

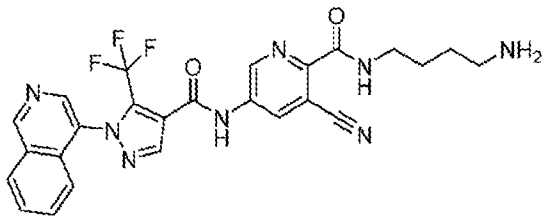
N-(5-Metoxi-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 235**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,22 (s, 1 H), 9,02-9,11 (m, 1 H), 8,60-8,66 (m, 1 H), 8,53-8,57 (m, 1 H), 8,48-8,52 (m, 1 H), 8,32-8,37 (m, 1 H), 8,25-8,29 (m, 1 H), 7,90-8,02 (m, 3 H), 7,62-7,73 (m, 2 H), 3,85-3,92 (m, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 480,9

Ejemplo 236

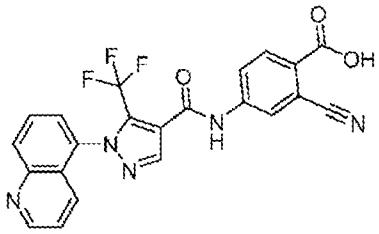
N-(4-Aminobutil)-3-ciano-5-(1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinamida, **compuesto 236**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,65-1,87 (m, 3 H), 1,69-1,82 (m, 1 H), 3,00 (br s, 2 H), 3,42-3,57 (m, 1 H), 3,48 (br s, 1 H), 7,57 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,06 (t, J=7,39 Hz, 1 H), 8,13-8,21 (m, 1 H), 8,47-8,53 (m, 1 H), 8,57 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,74 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 9,20 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,85 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 523,0

Ejemplo 237

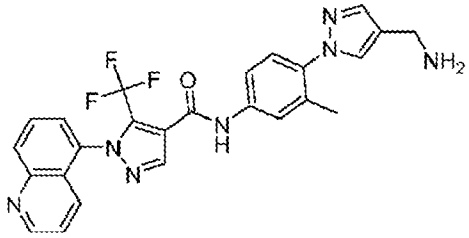
Ácido 2-ciano-4-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)benzoico, **compuesto 237**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,55-7,60 (m, 1 H), 7,62-7,67 (m, 1 H), 7,86-7,90 (m, 1 H), 7,91-7,97 (m, 1 H), 7,99-8,04 (m, 1 H), 8,06-8,11 (m, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,30 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 9,03 (dd, J=4,08, 1,65 Hz, 1 H), 11,08 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): [M+1]$^+$ 451,9

Ejemplo 238

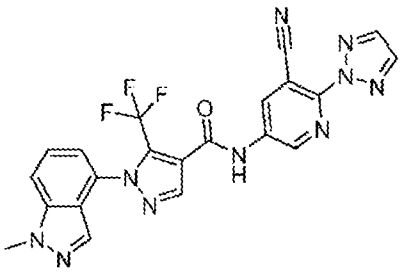
N-(4-(4-(Aminometil)-1H-pirazol-1-il)-3-metilfenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 238**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,23 (s, 3 H), 3,99 (br d, J=5,51 Hz, 2 H), 7,33 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,76 (br d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,78-7,87 (m, 4 H), 7,98-8,02 (m, 1 H), 8,04-8,09 (m, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,36 (br s, 2 H), 8,43 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 9,16 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 10,89 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 492,0

Ejemplo 239

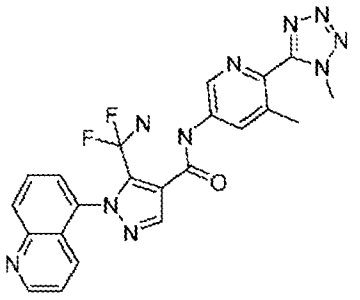
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-indazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 239**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,14 (s, 3 H), 7,33 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,58 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,93 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,30 (s, 2 H), 8,53 (s, 1 H), 8,86 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,08 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,36 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 479,0

Ejemplo 240

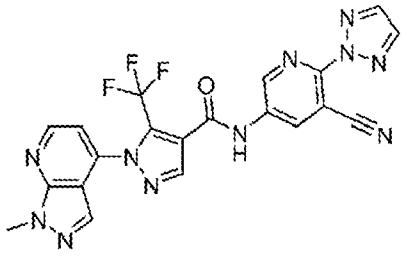
5-Fluorocarbonil-N-(5-metil-6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 240**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,37 (1 H, s), 9,00-9,08 (2 H, m), 8,68 (1 H, s), 8,37 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, J=8,38 Hz), 7,92-8,00 (1 H, m), 7,85-7,92 (1 H, m), 7,60-7,70 (2 H, m), 4,19 (3 H, s), 2,52 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z):* $[M+1]^+$ 480,0

Ejemplo 241

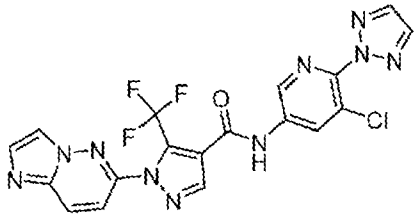
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 241**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,17 (s, 3 H), 7,49 (d, J=5,07 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,32 (s, 2 H), 8,65 (s, 1 H), 8,83 (d, J=4,85 Hz, 1 H), 8,87 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 9,10 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 11,44 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 479,9

Ejemplo 242

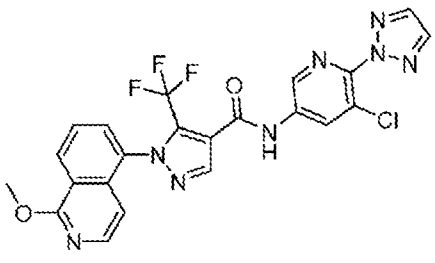
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 242**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,85 (d, J=9,70 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,54-8,60 (m, 2 H), 8,63-8,72 (m, 2 H), 8,89 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 11,55 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 474,9

Ejemplo 243

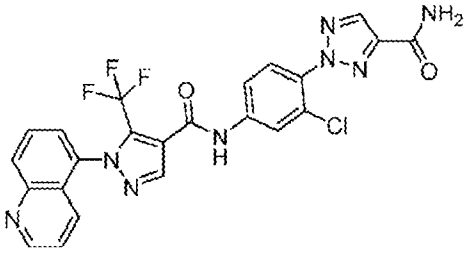
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 243**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,10 (s, 3 H), 6,56 (d, J=6,17 Hz, 1 H), 7,78-7,85 (m, 1 H), 8,06 (d, J=6,39 Hz, 1 H), 8,10 (d, J=5,95 Hz, 1 H), 8,18 (s, 2 H), 8,45 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,66 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,83 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 11,25 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 514,9

Ejemplo 244

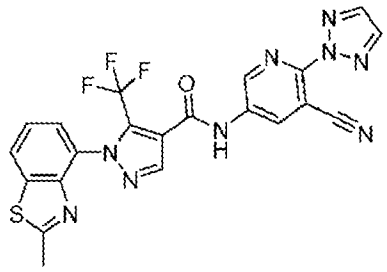
2-(2-cloro-4-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, **compuesto 244**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,14 (s, 1 H), 9,00-9,08 (m, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,31 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,93-7,99 (m, 1 H), 7,85-7,92 (m, 2 H), 7,74 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,59-7,69 (m, 2 H), 7,59-7,69 (m, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 526,9

Ejemplo 245

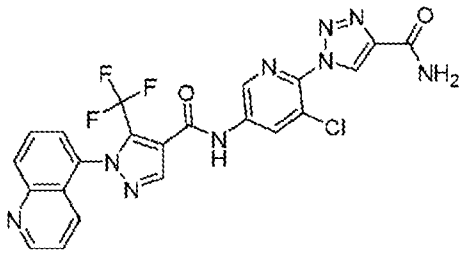
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilbenzo[d]tiazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 245**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,35 (s, 1H), 9,10 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,88 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,32 (br s, 1H), 8,30 (s, 2H), 7,70 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,63-7,51 (m, 1H), 2,77 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z):* $[M+1]^+$ 496,0

Ejemplo 246

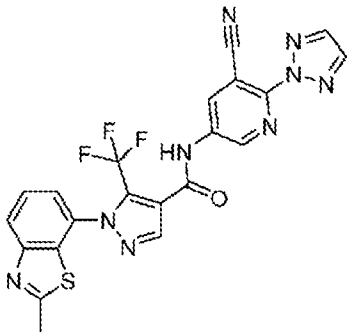
1-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, **compuesto 246**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 7,65 (dd, J=8,49, 4,30 Hz, 1 H), 7,76 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,84 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,95-8,01 (m, 1 H), 8,34 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,77 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,84-8,87 (m, 1 H), 9,01 (dd, J=4,19, 1,54 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 527,9

Ejemplo 247

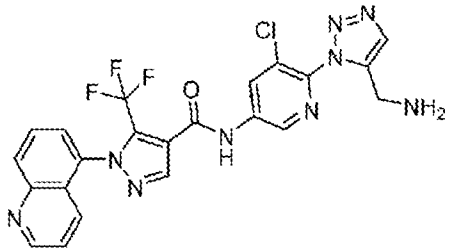
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilbenzo[d]tiazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 247**



RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,81 (s, 3 H), 7,59-7,73 (m, 2 H), 8,14 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,29 (s, 2 H), 8,53 (s, 1 H), 8,83 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,06 (br s, 1 H), 11,37 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 495,9

Ejemplo 248

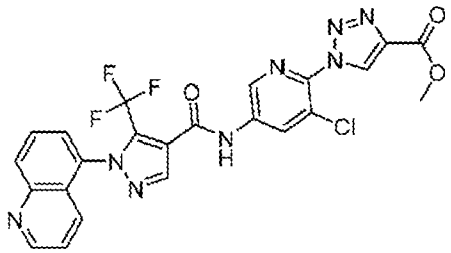
N-(6-(5-(Aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 248**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 4,05 (s, 2 H), 4,60 (br s, 2 H), 7,61-7,68 (m, 1 H), 7,75 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,83 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,94-8,01 (m, 1 H), 8,31-8,35 (m, 2 H), 8,39 (s, 1 H), 8,73 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,83 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,00 (d, J=4,41 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 513,9

Ejemplo 249

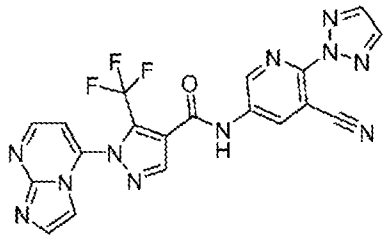
1-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo, **compuesto 249**



RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4.03 (s, 3 H), 7,48-7,53 (m, 1 H), 7,61-7,68 (m, 2 H), 7,87 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,38 (d, J=9,26 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 9,05 (d, J=3,97 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* $[M+1]^+$ 542,9

Ejemplo 250

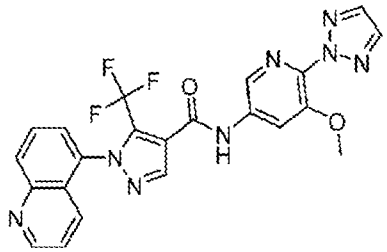
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]pirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 250**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,28 (d, J=4,63 Hz, 1 H), 9,02-9,21 (m, 1 H), 8,89-8,93 (m, 1 H), 8,65-8,71 (m, 1 H), 8,32-8,39 (m, 1 H), 8,11-8,25 (m, 3 H), 7,96-8,03 (m, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): [M+1]$^+$ 465,9

Ejemplo 251

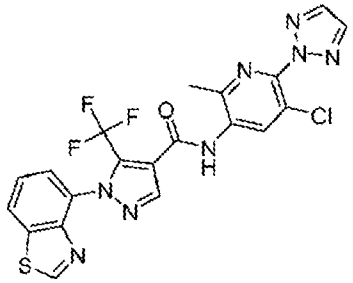
N-(5-Metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 251**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,25 (s, 1 H), 9,05-9,12 (m, 1 H), 8,63-8,68 (m, 1 H), 8,50-8,57 (m, 1 H), 8,31-8,38 (m, 1 H), 8,21-8,30 (m, 1 H), 8,03-8,10 (m, 1 H), 7,92-8,02 (m, 2 H), 7,65-7,75 (m, 1 H), 3,80-3,87 (m, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): [M+1]$^+$ 481,0

Ejemplo 252

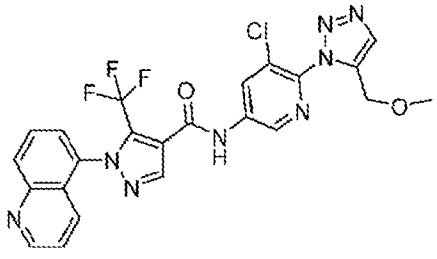
1-(Benzo[d]tiazol-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 252**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,64 (1 H, s), 9,49 (1 H, s), 8,53 (1 H, s), 8,48 (1 H, dd, J=8,28, 1,00 Hz), 8,45 (1 H, s), 8,20 (2 H, s), 7,79-7,83 (1 H, m), 7,69-7,75 (1 H, m), 2,57 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): [M+1]$^+$ 504,9

Ejemplo 253

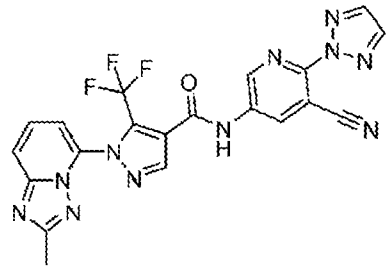
N-(5-cloro-6-(5-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 253**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 3,44 (s, 3 H), 4,66 (s, 2 H), 7,64 (dd, J=8,60, 4,19 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,83 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J=8,60, 7,28 Hz, 1 H), 8,33 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H), 8,74 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,83 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,00 (dd, J=4,30, 1,65 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 529,0

Ejemplo 254

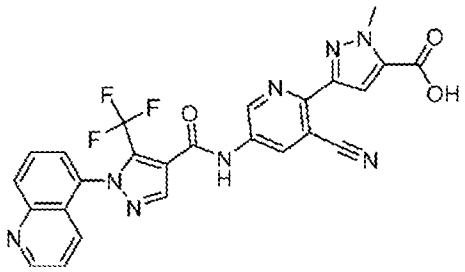
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metil-[1,2,4]triazolo[1, 5-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 254**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,39 (s, 1H), 9,08 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,86 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,04 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=7,4, 8,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J=6,4 Hz, 1H), 3,34 (s, 131H), 2,44 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 480,0

Ejemplo 255

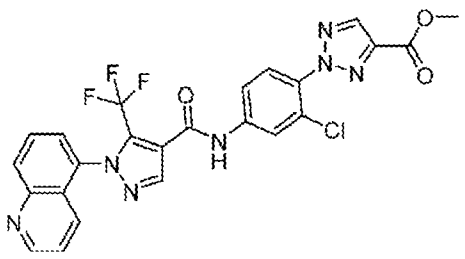
Ácido 3-(3-ciano-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico, **compuesto 255**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,08 (1 H, d, J=2,20 Hz), 9,00 (1 H, br d, J=3,75 Hz), 8,71 (1 H, d, J=1,98 Hz), 8,38 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, J=8,38 Hz), 7,96 (1 H, t, J=8,05 Hz), 7,83 (1 H, d, J=7,72 Hz), 7,71-7,78 (1 H, m), 7,64 (1 H, dd, J=8,38, 4,19 Hz), 7,51 (1 H, s) 4,27 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 533,0

Ejemplo 256

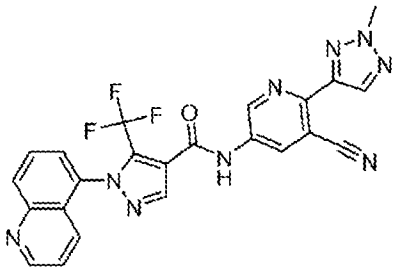
2-(2-cloro-4-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo, **compuesto 256**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,11 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 9,04 (dd, J=4,08, 1,65 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,31 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 7,93-7,98 (m, 1 H), 7,84-7,92 (m, 2 H), 7,76 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,64-7,68 (m, 1 H), 7,58-7,63 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 541,9

Ejemplo 257

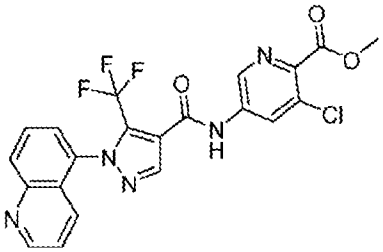
N-(5-ciano-6-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 257**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,29-11,48 (1 H, m), 9,20 (1 H, d, J=2,51 Hz), 9,01-9,09 (1 H, m), 8,78 (1 H, d, J=2,26 Hz), 8,65 (1 H, s), 8,27-8,37 (2 H, m), 7,96-8,03 (1 H, m), 7,89-7,95 (1 H, m), 7,66-7,73 (1 H, m), 7,59-7,65 (1 H, m), 4,29 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 489,9

Ejemplo 258

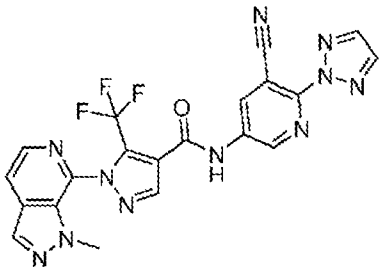
3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinato de metilo, Cpd 258, **compuesto 258**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,88 (s, 3 H), 7,57-7,60 (m, 1 H), 7,63-7,67 (m, 1 H), 7,89-7,98 (m, 2 H), 8,31 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,50 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,85 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,04 (dd, J=4,19, 1,76 Hz, 1 H), 11,19 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 475,9

Ejemplo 259

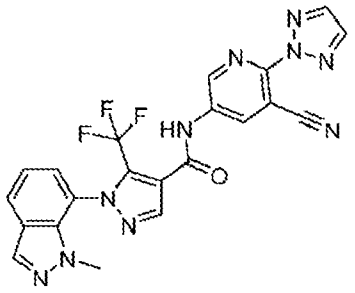
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 259**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,68 (s, 3 H), 8,11 (d, J=5,51 Hz, 1 H), 8,24-8,32 (m, 3 H) 8,46 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,86 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 9,08 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 11,39 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 479,9

Ejemplo 260

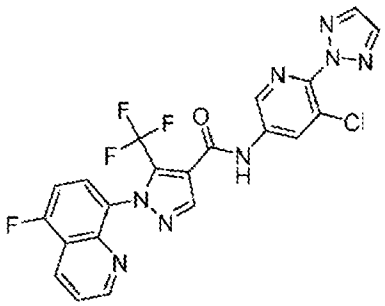
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 260**



1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,41 (br s, 1H), 9,08 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,87 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,36-8,20 (m, 3H), 8,06 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,30 (t, J=7,8 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 479,0

Ejemplo 261

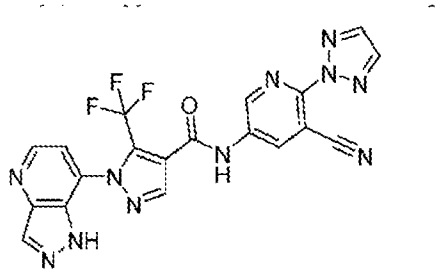
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(5-fluoroquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 261**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,92 (dd, J=4,30, 1,65 Hz, 1 H), 8,80 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,71 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,64 (dd, J=8,60, 1,54 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H) 8,02 (s, 2 H), 7,98 (dd, J=8,38, 5,29 Hz, 1 H), 7,67-7,74 (m, 1 H), 7,47-7,57 (m, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 502,9

Ejemplo 262

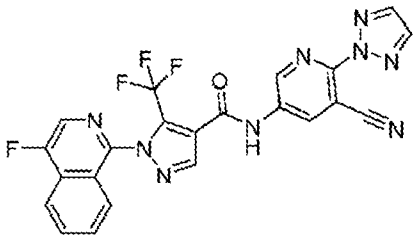
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-lH-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 262**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,40 (1 H, s), 9,12 (1 H, d, J=2,65 Hz), 8,88 (1 H, d, J=2,43 Hz), 8,69-8,77 (1 H, m), 8,66 (1 H, s), 8,56 (1 H, s), 8,30 (2 H, s), 7,62 (1 H, d, J=4,63 Hz). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 466,0

Ejemplo 263

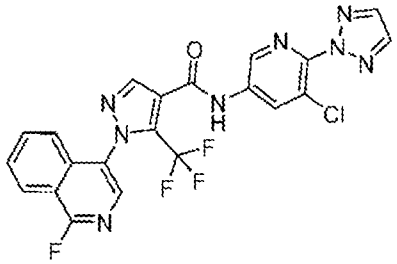
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(4-fluoroisoquinolin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 263**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,68 (br d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,93 (t, J=7,50 Hz, 1 H), 8,09 (t, J=7,39 Hz, 1 H), 8,26-8,34 (m, 3 H), 8,64 (s, 2 H), 8,88 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 9,09 (d, J=2,43 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 493,9

Ejemplo 264

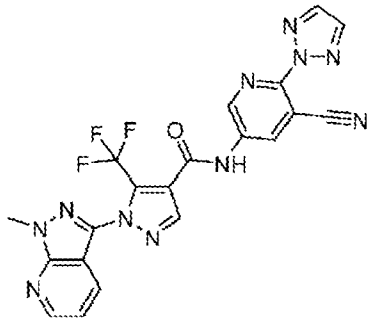
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 264**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,33 (br s, 1 H), 8,85 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,60-8,70 (m, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 8,34 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,16 (s, 2 H), 8,04 (td, J=7,72, 1,10 Hz, 1 H), 7,89-7,98 (m, 1 H), 7,30 (d, J=8,38 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 568,9

Ejemplo 265

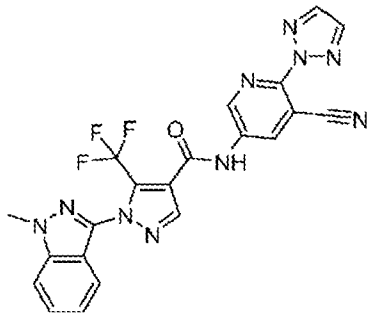
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 265**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,16 (s, 3 H), 7,43 (dd, J=8,16, 4,41 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J=8,16, 1,32 Hz, 1 H), 8,30 (s, 2 H), 8,59 (s, 1 H), 8,75 (dd, J=4,30, 1,21 Hz, 1 H), 8,85 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,08 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,47 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 480,0

Ejemplo 266

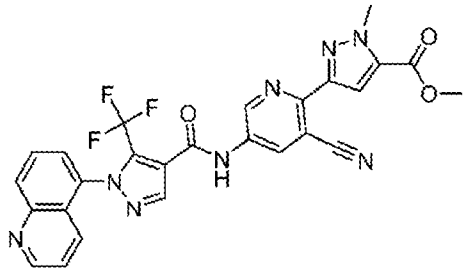
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-indazol-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 266**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,14 (s, 3 H), 7,29-7,34 (m, 1 H), 7,54-7,59 (m, 1 H), 7,63 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,30 (s, 2 H), 8,55 (s, 1 H), 8,85 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 9,08 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 11,41 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 479,0

Ejemplo 267

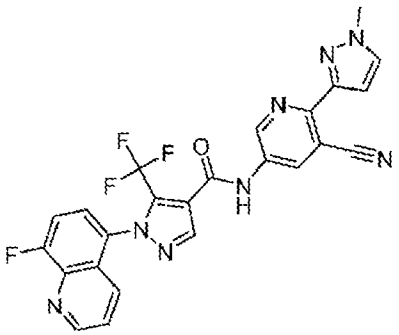
3-(3-ciano-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo, **compuesto 267**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,30 (1 H, dd, J=5,18, 1,43 Hz), 9,10 (1 H, d, J=2,43 Hz), 8,72 (1 H, d, J=2,65 Hz), 8,48 (1 H, d, J=8,82 Hz), 8,45 (1 H, s), 8,43 (1 H, d, J=8,60 Hz), 8,27 (1 H, t, J=8,05 Hz), 8,13 (1 H, d, J=7,06 Hz), 8,06 (1 H, dd, J=8,60, 5,07 Hz), 7,53 (1 H, s), 4,28 (3 H, s), 3,94 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 546,9

Ejemplo 268

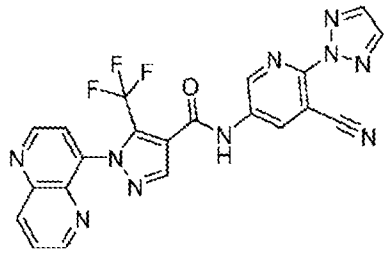
N-(5-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 268**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,37 (br s, 1H), 9,13 (br d, J=13,6 Hz, 2H), 8,67 (br d, J=18,3 Hz, 2H), 8,08-7,55 (m, 5H), 6,86 (br s, 1H), 3,96 (br s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 507,0

Ejemplo 269

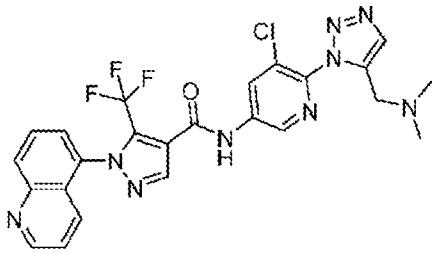
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1,5-naftiridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 269**



RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,81 (dd, J=8,71, 4,08 Hz, 1 H), 7,85 (d, J=4,63 Hz, 1 H), 8,04 (s, 2 H), 8,29 (s, 2 H), 8,59 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 8,84 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,98 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 9,00 (d, J=2,87 Hz, 1 H), 9,23 (d, J=4,19 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 476,9

Ejemplo 270

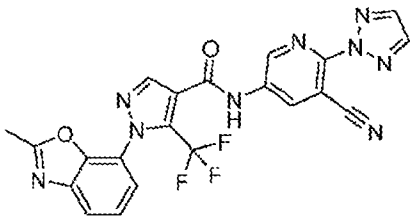
N-(5-cloro-6-(5-((dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 270**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2,97 (s, 6 H) 4,61 (s, 2 H), 8,08 (dd, J=8,71, 5,18 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,27 (t, J=8,05 Hz, 1 H), 8,45-8,53 (m, 3 H), 8,74 (s, 1 H), 8,77 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,91 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,28-9,32 (m, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 541,9

Ejemplo 271

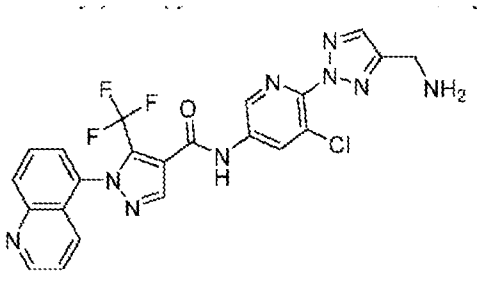
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilbenzo[d]oxazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 271**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,64 (s, 3 H), 7,52-7,59 (m, 1 H), 7,61-7,67 (m, 1 H), 7,95 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,32 (s, 2 H), 8,57 (s, 1 H), 8,88 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,09 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 11,41 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 479,9

Ejemplo 272

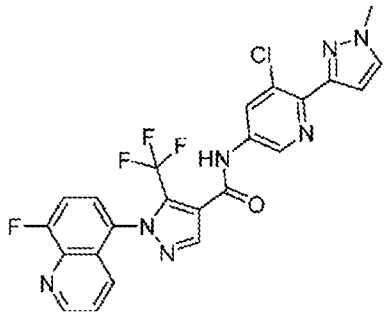
N-(6-(4-(Aminometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-IH-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 272**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,09 (s, 2 H), 7,58-7,61 (m, 1 H), 7,63-7,67 (m, 1 H), 7,88-7,98 (m, 2 H), 8,14 (s, 1 H), 8,30 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,70 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,91 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 9,01-9,06 (m, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 514,0

Ejemplo 273

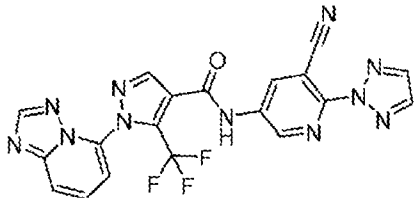
N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 273**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,92 (s, 3 H), 6,77 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 7,65 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 7,73-7,86 (m, 3 H), 7,96 (dd, J=8,38, 4,41 Hz, 1 H), 8,49 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,92 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 9,09 (dd, J=4,19, 1,54 Hz, 1 H), 11,25 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 516,2

Ejemplo 274

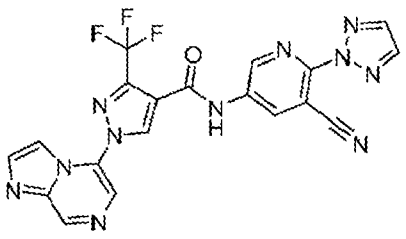
1-([1,2,4]Triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 274**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,85 (d, J=6,62 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J=8,93, 7,39 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J=8,93, 0,99 Hz, 1 H), 8,31 (s, 2 H), 8,61 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,86 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,07 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,38 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 465,9

Ejemplo 275

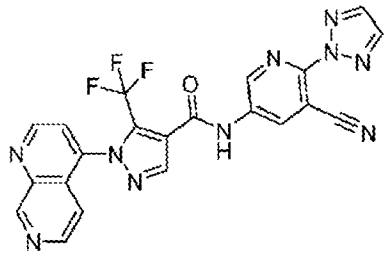
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-5-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 275**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,40 (s, 1 H), 9,07 (br s, 1 H), 8,91 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,15 (br s, 3 H), 7,90 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 466,0

Ejemplo 276

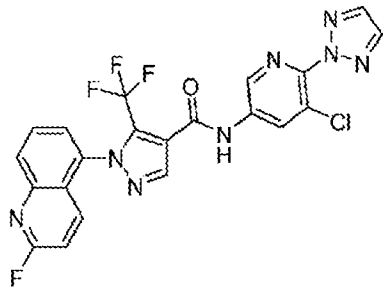
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1,7-naftiridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 276**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,38 (d, J=5,73 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=4,41 Hz, 1 H), 8,31 (s, 2 H), 8,74 (s, 1 H), 8,78 (br d, J=5,73 Hz, 1 H), 8,91 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,14 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,36 (d, J=4,41 Hz, 1 H), 9,66 (s, 1 H), 11,48 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 476,9

Ejemplo 277

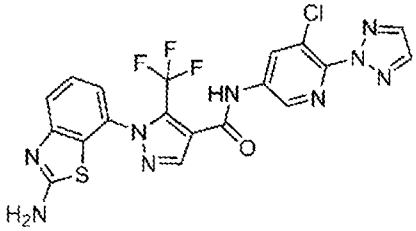
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 277**



RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,18 (dd, J=9,03, 2,76 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=7,53 Hz, 1 H), 7,73 (t, J=8,28 Hz, 1 H), 7,87 (t, J=8,03 Hz, 1 H), 7,96 (s, 2 H), 8,16 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,54 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 8,78 (d, J=2,26 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 502,9

Ejemplo 278

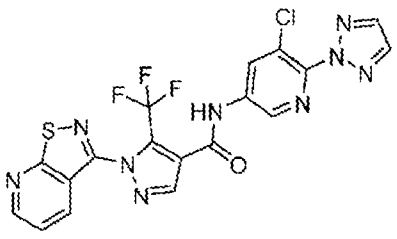
1-(2-Aminobenzo[d]tiazol-7-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 278**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,18 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,42 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=7,50 Hz, 1 H),7,68 (s, 2 H), 8,16 (s, 2 H), 8,48 (s, 1 H), 8,63 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,84 (d, J=2,20 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 505,9

Ejemplo 279

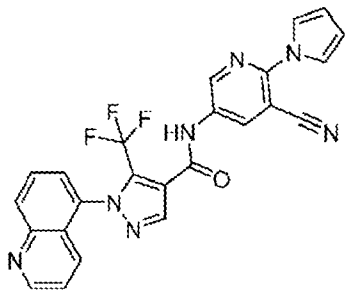
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isotiazolo[5,4-b]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 279**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,79 (dd, J=8,16, 4,39 Hz, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,61-8,74 (m, 3 H), 8,87 (s, 1 H), 9,05 (br d, J=3,26 Hz, 1 H), 11,52 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 491,8

Ejemplo 280

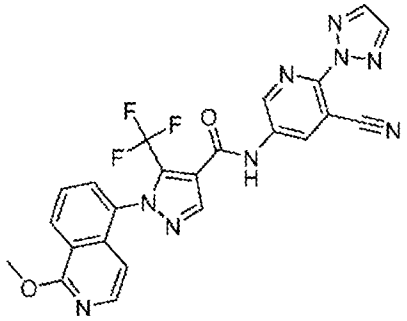
N-(5-ciano-6-(1H-pirrol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 280**



RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,37 (1 H, s), 9,08 (1 H, br s), 9,03 (1 H, br s), 8,78 (1 H, br s), 8,64 (1 H, s), 8,34 (1 H, br d, J=7,94 Hz), 7,96-8,02 (1 H, m), 7,90-7,96 (1 H, m), 7,69 (2 H, br s), 7,55 (2 H, br s), 6,37 (2 H, br s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 474,0

Ejemplo 281

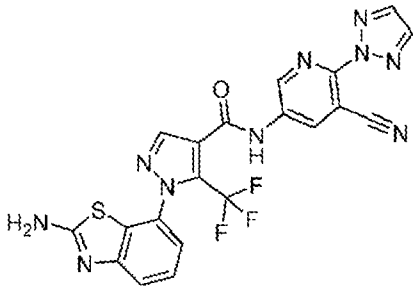
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 281**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4,12 (s, 3 H), 6,58 (d, J=6,17 Hz, 1 H), 7,83 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 8,06-8,14 (m, 2 H), 8,32 (s, 2 H), 8,47 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,89 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,09 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 11,34 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 505,9

Ejemplo 282

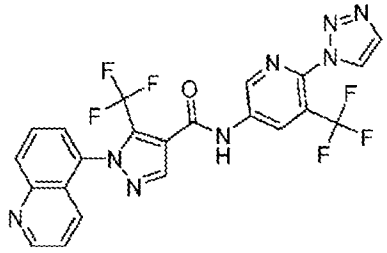
1-(2-Aminobenzo[d]tiazol-7-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 282**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,25 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,45 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 7,52-7,57 (m, 1 H), 8,30 (s, 2 H), 8,55 (s, 1 H), 8,86 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,09 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,49 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 497,2

Ejemplo 283

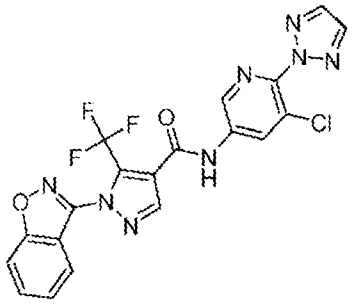
N-(6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 283**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,69-7,75 (m, 2 H), 7,95-8,04 (m, 3 H), 8,36 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,69 (d, J=3,31 Hz, 2 H), 8,95 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 9,10 (dd, J=3,53, 1,98 Hz, 1 H), 9,25 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 11,59 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 518,9

Ejemplo 284

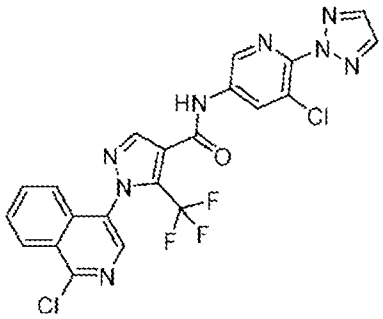
1-(Benzo[d]isoxazol-3-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 284**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,49 (1 H, s), 8,83 (1 H, d, J=2,01 Hz), 8,74 (1 H, s), 8,66 (1 H, d, J=2,01 Hz), 8,20 (2 H, s), 7,98-8,05 (2 H, m), 7,89 (1 H, t, J=7,91 Hz), 7,63 (1 H, t, J=7,53 Hz). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 474,9

Ejemplo 285

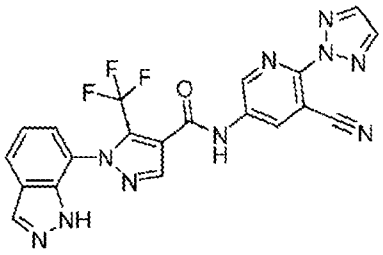
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-cloroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 285**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,34 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,96-8,07 (m, 2 H), 8,18 (s, 2 H), 8,47 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,70-8,75 (m, 2 H), 8,77 (s, 1 H), 8.94 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 11,57 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 518,8

Ejemplo 286

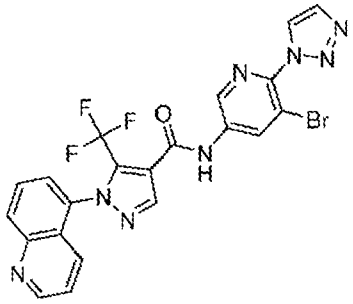
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1H-indazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 286**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,30 (1 H, s), 9,11 (1 H, d, J=2,21 Hz), 8,88 (1 H, d, J=2,43 Hz), 8,55 (1 H, s), 8,23-8,35 (3 H, m), 8,02 (1 H, d, J=8,16 Hz), 7,50 (1 H, d, J=7,28 Hz), 7,27 (1 H, t, J=7,72 Hz). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 464,9

Ejemplo 287

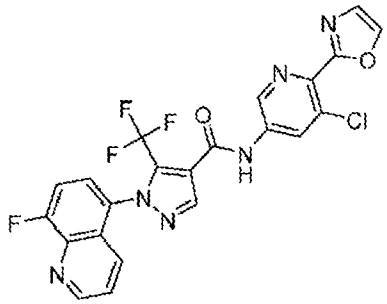
N-(5-bromo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 287**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,49 (s, 1 H), 9,07 (br s, 1 H), 8,93-9,00 (m, 1 H), 8,81-8,89 (m, 1 H), 8,65-8,73 (m, 1 H), 8,55-8,63 (m, 1 H), 8,30-8,37 (m, 1 H), 7,97 (br d, J=0,88 Hz, 3 H), 7,63-7,75 (m, 2 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 528,8

Ejemplo 288

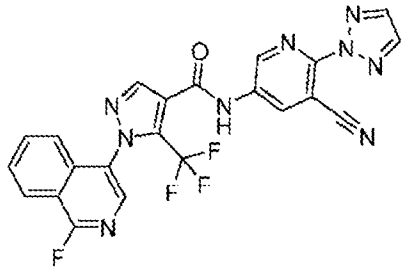
N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 288**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,36 (s, 1H), 9,10 (dd, J=1,4, 4,1 Hz, 1H), 9,00 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,33 (d, J=0,7 Hz, 1H), 7,97 (dd, J=4,2, 8,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, J=8,3, 10,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, J=4,2, 8,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J=0,7 Hz, 1H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 502,9

Ejemplo 289

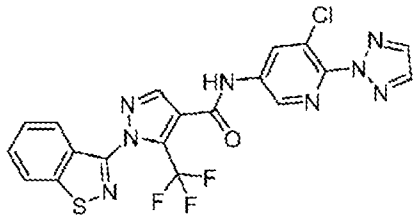
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 289**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,35 (br s, 1 H), 9,07 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 8,86 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,34 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,29 (s, 2 H), 8,00-8,07 (m, 1 H), 7,90-7,97 (m, 1 H), 7,29 (d, J=8,16 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 493,9

Ejemplo 290

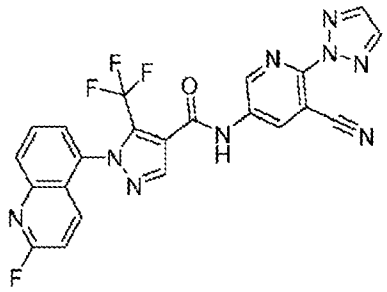
1-(Benzo[d]isotiazol-3-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 290**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,60-7,67 (m, 1 H), 7,76 (t, J=7,61 Hz, 1 H), 8,04 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,16 (s, 2 H), 8,39 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,60-8,66 (m, 2 H), 8,83 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 11,42 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 491,0

Ejemplo 291

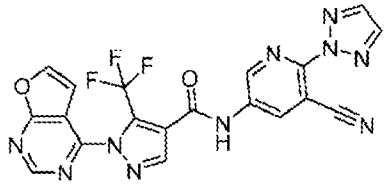
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 291**



RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,94 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,78 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,14 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,97 (s, 2 H), 7,81 (t, J=8,05 Hz, 1 H), 7,67 (t, J=8,27 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J=9,15, 2,54 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 494,0

Ejemplo 292

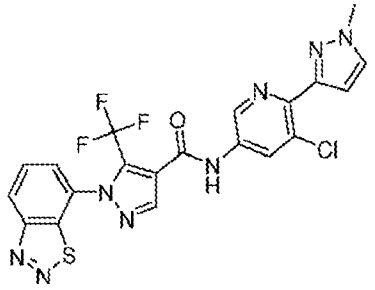
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(furo[2,3-d]pirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 292**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm = 11,51 (s, 1H), 9,00 (s, 2H), 8,78 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,39 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,27 (s, 2H), 7,32 (d, J=2,0 Hz, 1H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 466,9

Ejemplo 293

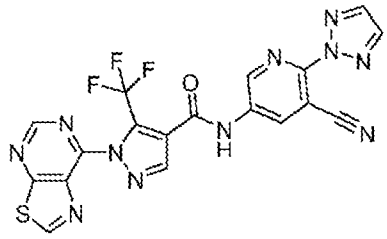
1-(Benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 293**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,18 (s, 1H), 8,98 (dd, J=0,9, 8,2 Hz, 1H), 8,84 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,42 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 8,06-8,00 (m, 1H), 7,79 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J=2,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 505,1

Ejemplo 294

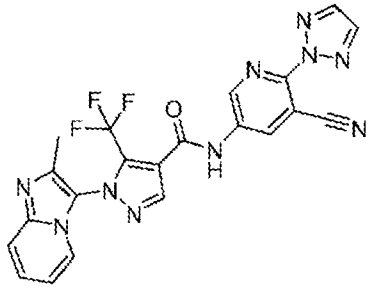
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 294**



RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,42 (br s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,05 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,84 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,30 (s, 2H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 483,9

Ejemplo 295

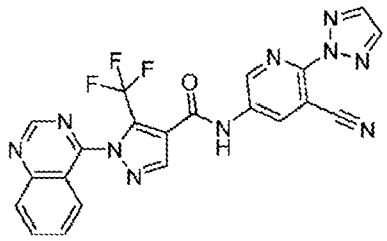
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 295**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,51 (s, 1H), 9,09 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,87 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,12 (br d, J=6,6 Hz, 1H), 7,79 (br d, J=9,3 Hz, 1H), 7,65 (br t, J=7,6 Hz, 1H), 7,34-7,12 (m, 1H), 2,28 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 478,9

Ejemplo 296

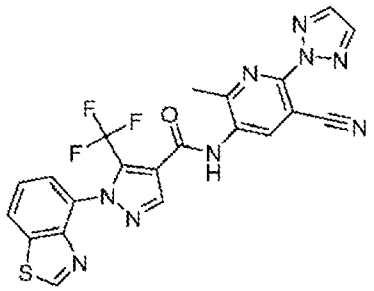
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinazolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 296**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,20-11,63 (m, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 9,05-9,10 (m, 1 H), 8,83-8,88 (m, 1 H), 8,66-8,71 (m, 1 H), 8,17-8,33 (m, 4 H), 8,01-8,08 (m, 1 H), 7,89-7,96 (m, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 476,9

Ejemplo 297

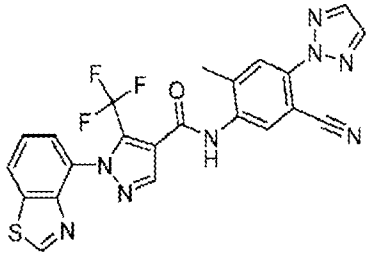
1-(Benzo[d]tiazol-4-il)-N-(5-ciano-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 297**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,64 (1 H, s), 9,45 (1 H, s), 8,65 (1 H, s), 8,49 (1 H, s), 8,44 (1 H, dd, J=7,94, 1,10 Hz), 8,28 (2 H, s), 7,75-7,82 (1 H, m), 7,64-7,73 (1 H, m), 2,62-2,66 (3 H, m). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 496,1

Ejemplo 298

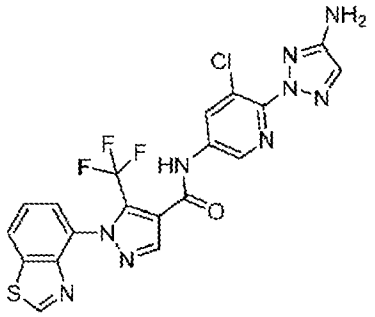
1-(Benzo[d]tiazol-4-il)-N-(5-ciano-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 298**



RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,08 (1 H, s), 8,66 (1 H, s), 8,22 (1 H, s), 8,18 (1 H, dd, J=7,50, 1,76 Hz), 7,97 (1 H, s), 7,92 (2 H, s), 7,73 (1 H, s), 7,58-7,69 (2 H, m), 2,47 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 495,1

Ejemplo 299

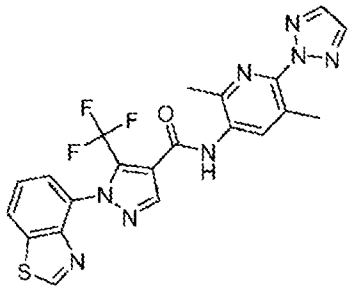
N-(6-(4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(benzo[d]tiazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 299**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,15 (1 H, s) 9,45 (1 H, s), 8,78 (1 H, d, J=2,21 Hz), 8,57 (1 H, d, J=2,21 Hz), 8,52 (1 H, s), 8,44 (1 H, dd, J=8,16, 1,10 Hz), 7,76-7,81 (1 H, m), 7,64-7,72 (1 H, m), 7,31 (1 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 506,1

Ejemplo 300

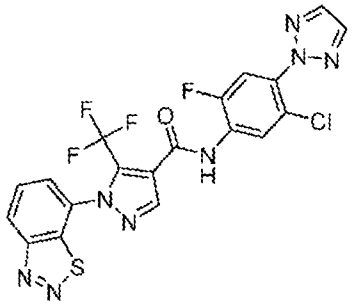
1-(Benzo[d]tiazol-4-il)-N-(2,5-dimetil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 300**



RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,08 (1 H, s), 8,60 (1 H, br s), 8,23 (1 H, br s), 8,18 (1 H, dd, J=7,50, 1,54 Hz), 7,88 (2 H, s), 7,73 (1 H, br s), 7,59-7,68 (2 H, m), 2,62 (3 H, br s), 2,43 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 485,0

Ejemplo 301

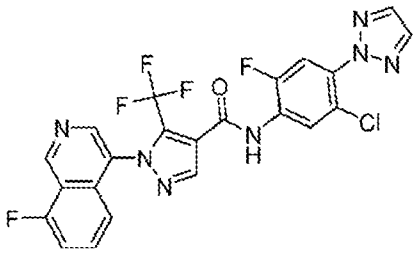
1-(Benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-cloro-2-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 301**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,98 (s, 1H), 8,97 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,28 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,12-8,07 (m, 1H), 8,06-7,99 (m, 1H), 7,88 (d, J=10,4 Hz, 1H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 508,8

Ejemplo 302

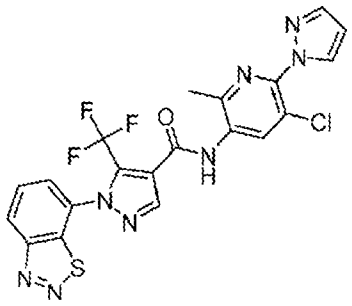
N-(5-cloro-2-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 302**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,87 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,24 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 8,17 (s, 2 H), 7,93 (td, J=8,16, 5,51 Hz, 1 H), 7,86 (d, J=10,36 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J=10,36, 7,72 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=8,60 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 519,9

Ejemplo 303

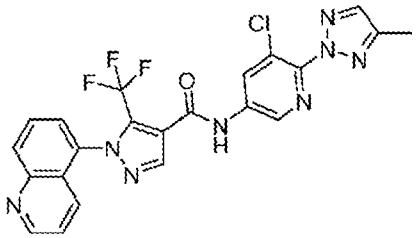
1-(Benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 303**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,65 (s, 1H), 8,98 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,26 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,13-8,07 (m, 1H), 8,06-7,99 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 2,53 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 504,9

Ejemplo 304

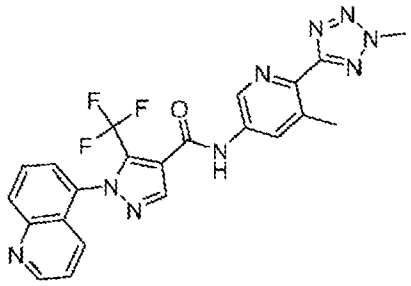
N-(5-cloro-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 304**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,45 (s, 1 H), 9,06 (t, J=2,54 Hz, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,60-8,75 (m, 2 H), 8,33 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,88-8,03 (m, 3 H), 7,68 (d, J=2,65 Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 499,0

Ejemplo 305

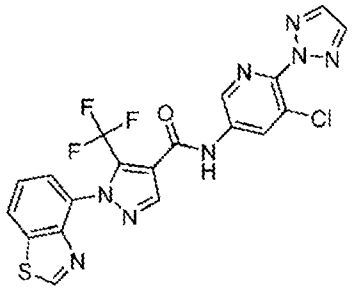
N-(5-Metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 305**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,16 (1 H, s), 9,03-9,10 (1 H, m), 8,92 (1 H, s), 8,62 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, J=8,38 Hz), 8,29 (1 H, d, J=1,76 Hz), 7,95-8,03 (1 H, m), 7,88-7,94 (1 H, m), 7,64-7,72 (2 H, m), 4,44 (3 H, s), 2,55 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 480,0

Ejemplo 306

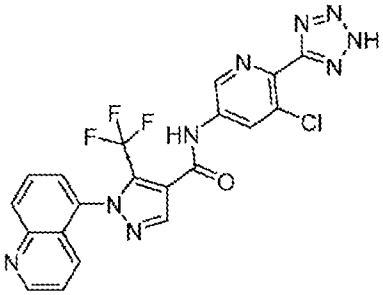
1-(Benzo[d]tiazol-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 306**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,26 (1 H, s), 9,48 (1 H, s), 8,88 (1 H, d, J=2,43 Hz), 8,68 (1 H, d, J=2,21 Hz), 8,54 (1 H, s), 8,47 (1 H, dd, J=8,05, 0,99 Hz), 8,19 (2 H, s), 7,82 (1 H, dd, J=7,61, 0,99 Hz), 7,68-7,75 (1 H, m). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 490,9

Ejemplo 307

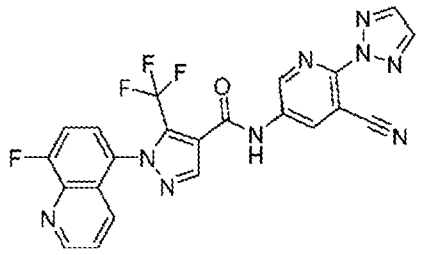
N-(5-cloro-6-(2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 307**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,35 (1 H, s), 9,05 (2 H, br s), 8,61 (2 H, s), 8,32 (1 H, br d, J=8,16 Hz), 7,87-8,02 (2 H, m), 7,60-7,73 (2 H, m). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 485,9

Ejemplo 308

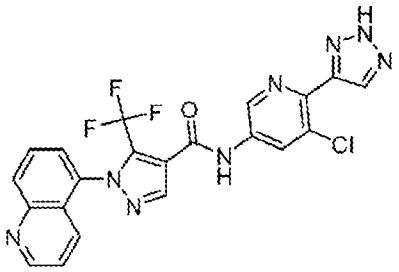
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 308**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,36 (s, 1H), 9,13-9,05 (m, 2H), 8,87 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,97 (dd, J=4,3, 8,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J=8.4, 10,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, J=4,2, 8,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,6 Hz, 1H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 493,9

Ejemplo 309

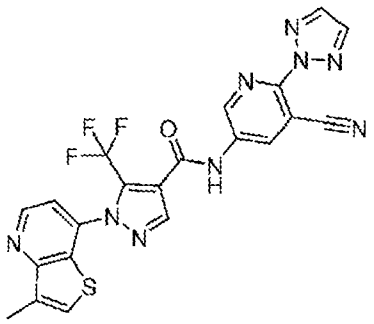
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 309**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,46 (s, 1 H), 9,09-9,16 (m, 1 H), 9,02 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,57 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,33-8,43 (m, 2 H), 7,93-8,06 (m, 2 H), 7,72-7,84 (m, 2 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 484,9

Ejemplo 310

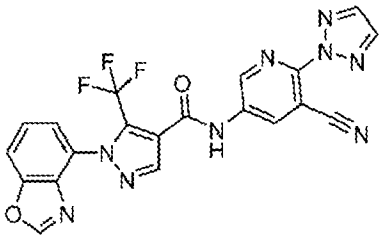
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 310**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,46-3,47 (m, 3 H), 7,70 (d, J=4,85 Hz, 1 H), 7,97 (d, J=0,88 Hz, 1 H), 8,32 (s, 2 H), 8,68 (s, 1 H), 8,88 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 8,94 (d, J=4,85 Hz, 1 H), 9,10 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,54 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 495,9

Ejemplo 311

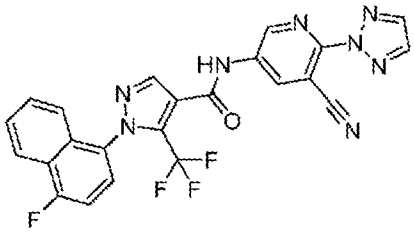
1-(Benzo[d]oxazol-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 311**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,84-11,15 (m, 1H), 11,50 (br s, 1H), 9,15 (br s, 1H), 8,92 (s, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,10 (br d, J=3,8 Hz, 1H), 7,69 (br s, 2H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 465,9

Ejemplo 312

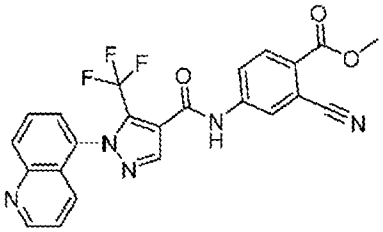
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 312**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,59 (1 H, s), 9,20 (1 H, d, J=2,01 Hz), 8,95 (1 H, d, J=2,01 Hz), 8,70 (1 H, s), 8,33 (2 H, s), 8,24 (1 H, br d, J=8,28 Hz), 7,88 (1 H, dd, J=8,16, 4,64 Hz), 7,72-7,83 (2 H, m), 7,58 (1 H, br t, J=9,16 Hz), 7,17 (1 H, br d, J=8,03 Hz). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 492,9

Ejemplo 313

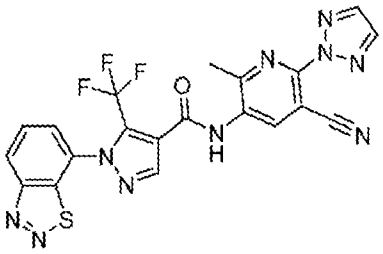
2-ciano-4-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)benzoato de metilo, **compuesto 313**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,91 (s, 3 H), 7,62-7,72 (m, 2 H), 7,90-8,02 (m, 2 H), 8,15-8,21 (m, 2 H), 8,32-8,39 (m, 2 H), 8,60 (s, 1 H), 9,07 (dd, J=3,97, 1,76 Hz, 1 H), 11,29 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 451,9

Ejemplo 314

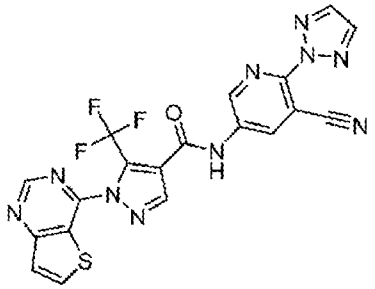
1-(Benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-ciano-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 314**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,78 (s, 1H), 8,99 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,15-8,08 (m, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 2,67 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 496,9

Ejemplo 315

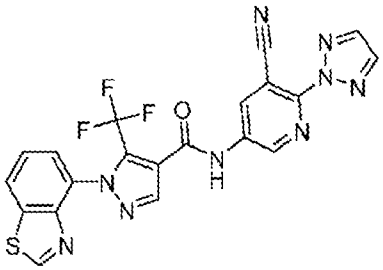
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 315**



1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,80 (d, J=5,73 Hz, 1 H), 8,32 (s, 2 H), 8,62-8,74 (m, 2 H), 8,83 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,05 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 11,59 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 482,9

Ejemplo 316

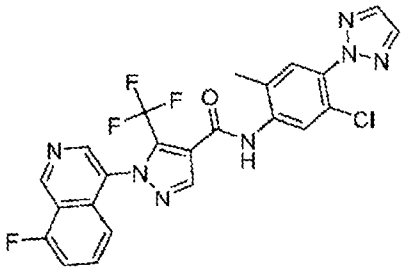
1-(Benzo[d]tiazol-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 316**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,27 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,07 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,86 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,53-8,42 (m, 2H), 8,30 (s, 2H), 7,80 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,74-7,64 (m, 1H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 481,9

Ejemplo 317

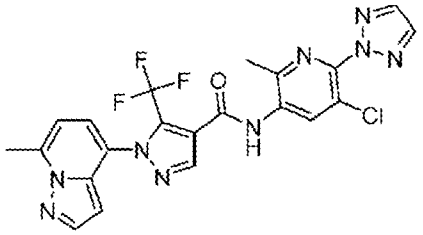
N-(5-cloro-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 317**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,44 (s, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,15-8,20 (m, 2 H), 7,97 (td, J=8,21, 5,40 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,67-7,76 (m, 2 H), 7,17 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 2,38 (s, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 516,0

Ejemplo 318

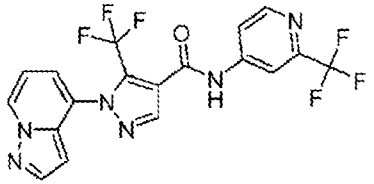
N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 318**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,65 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,17 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,41 (d, J=2,2 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 502,2

Ejemplo 319

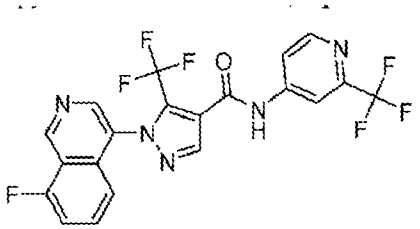
1-(Pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 319**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,32 (dd, J=2,21, 0,66 Hz, 1 H), 7,07 (t, J=7,17 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J=5,51, 1,98 Hz, 1 H), 8,11 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,67 (d, J=5,73 Hz, 1 H), 8,94 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 11,28 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 440,9

Ejemplo 320

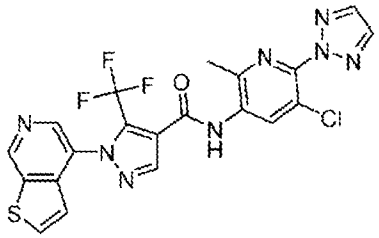
1-(8-Fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 320**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,12 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,69 (dd, J=10,36, 7,94 Hz, 1 H), 7,94 (td, J=8,21, 5,40 Hz, 1 H), 8,01 (br s, 1 H), 8,27 (br s, 1 H), 8,64-8,72 (m, 2 H), 8,92 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 11,43 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 469,9

Ejemplo 321

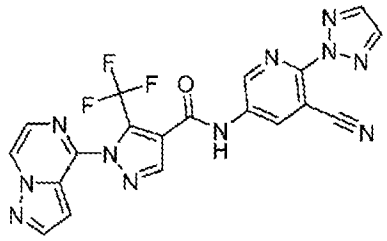
N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 321**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,61 (1 H, s), 9,52 (1 H, s), 8,65 (1 H, s), 8,57 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 8,34 (1 H, d, J=5,51 Hz), 8,16-8,18 (2 H, m), 7,14-7,21 (1 H, m), 2,55 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 505,1

Ejemplo 425

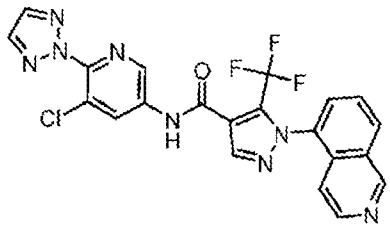
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 425**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,54 (s, 1 H), 9,02-9,09 (m, 2 H), 8,84 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,37 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,30 (s, 2 H), 7,96 (d, J=4,63 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J=2,32, 0,99 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): [M+1]$^+$ 465,9

Ejemplo 449

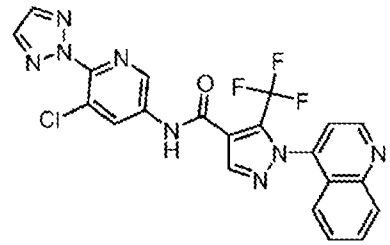
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 449**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O$ 484,1 m/z encontrada 485,3 [M+H]$^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 7,09 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H) 7,89-7,95 (m, 1 H) 8,12 (d, *J*=6,9 Hz, 1 H) 8,20 (s, 2 H) 8,48 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,64 (d, *J*=5,7 Hz, 1 H) 8,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 8,88 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 9,56 (s, 1 H) 11,28 (br s, 1 H)

Ejemplo 450

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 450**

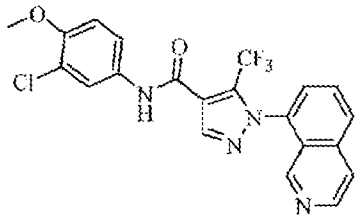


LCMS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O$ 484,1 m/z encontrada 485,3 [M+H]$^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 7,34 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H) 7,77 (td, *J*=7,6, 1,0 Hz, 1 H) 7,91 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H) 7,95 (ddd, *J*=8,4, 7,0, 1,6 Hz, 1 H) 8,20 (s, 2 H) 8,26 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 8,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 8,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 9,19 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H) 11,24-11,35 (m, 1 H)

Siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 59, y seleccionando y sustituyendo los reactivos, materiales de partida y métodos de purificación apropiados, y ajustando las temperaturas, los tiempos y otras variables o parámetros de reacción, según sea necesario o deseable, como lo reconocerán fácilmente los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos.

Ejemplo 93

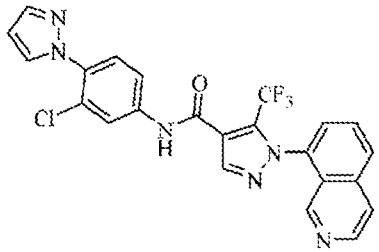
N-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 10**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,92 (s, 3 H) 6,94 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=8.22 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=7,43 Hz, 1 H) 7,69-7,85 (m, 4 H) 8,06 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,66 (d, J=5,87 Hz, 1 H) 8,74 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 446,9 $[M+H]^+$

Ejemplo 94

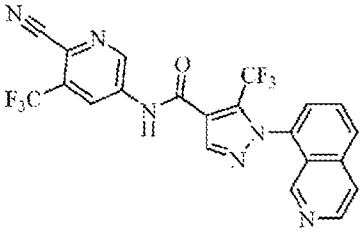
N-(3-cloro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 12**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,10 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,74 (d, J=6,1 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,42 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,34 (d, J=6,1 Hz, 1H), 8,17-8,11 (m, 2H), 8,11-8,05 (m, 2H), 7,83 (dd, J=2,2, 8,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 6,56-6,46 (m, 1H). LCMS (ESI): m/z 482,9 $[M+H]^+$

Ejemplo 95

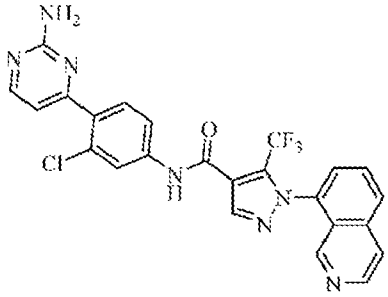
N-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 13**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,97 (br. s., 2 H) 8,07 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,29 (br. s., 1 H) 8,61 (br. s., 2 H) 8,67 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,81 (br. s., 1 H) 9,26 (br. s., 1 H) 11,61 (br. s., 1 H). LCMS (ESI): m/z 477,0 $[M+H]^+$

Ejemplo 96

N-(4-(2-Aminopirimidin-4-il)-3-clorofenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol, **compuesto 14**

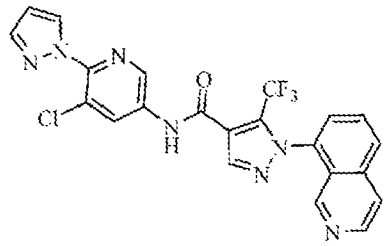


RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) □ ppm 11,27 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,74 (d, J=6,1 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,49 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,42 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,33 (d, J=6,1 Hz, 1H), 8,17-8,10 (m, 2H), 8,09-8,04 (m, 1H), 7,92 (dd, J=2,0,

8,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,46 (br s, 15H), 5,16-3,77 (m, 1H), 3,91 (br s, 1H), 5,16-3,77 (m, 1H). LCMS (ESI): m/z 509,9 $[M+H]^+$

Ejemplo 97

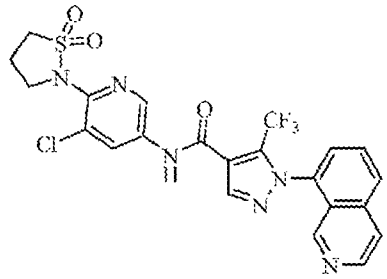
N-(5-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 15**



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,54 (br. s., 1 H) 7,78 (s, 1 H) 8,09-8,29 (m, 3 H) 8,40-8,53 (m, 2 H) 8,61-8,70 (m, 1 H) 8,65 (br. s., 1 H) 8,77 (br. s., 2 H) 8,91 (br. s., 1 H) 9,00-9,14 (m, 1 H) 9,06 (br. s., 1 H) 11,54 (br. s., 1 H). LCMS (ESI): m/z 483,9 $[M+H]^+$

Ejemplo 98

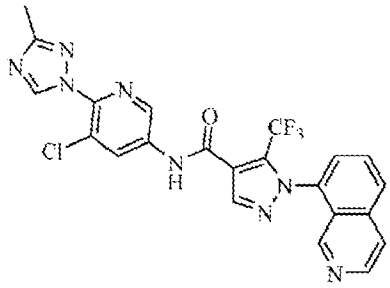
N-(5-cloro-6-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 20**



RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,78 (s, 1H), 8,66 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,55 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,53 (br. s., 1H), 8,36 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,67 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,11 (t, J=7,1 Hz, 2H), 3,28 (t, J=7,5 Hz, 2H), 2,67-2,61 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 536,9 $[M+H]^+$

Ejemplo 99

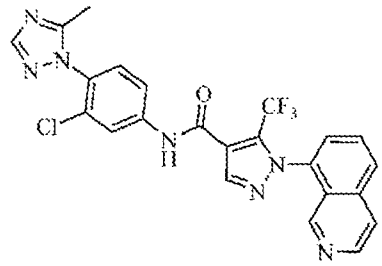
N-(5-cloro-6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 30**



RMN de ^1H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2,46-2,49 (m, 1 H) 2,48 (s, 2 H) 7,87 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 7,98 (dd, J=8,27, 7,39 Hz, 1 H) 8,04 (dd, J=5,95, 0,88 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=8,60 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,62 (d, J=5,73 Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 8,70 (d, J=2,43 Hz, 1 H) 8,80 (d, J=2,43 Hz, 1 H) 8,87 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 498,9 $[M+H]^+$

Ejemplo 100

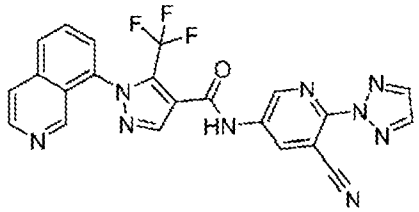
N-(3-cloro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 31**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2,44 (s, 3 H) 7,87 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 7,95-8,02 (m, 1 H) 8,04 (d, J=5,95 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,27 (d, J=8,38 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,63 (d, J=5,73 Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 8,75 (d, J=2,43 Hz, 1 H) 8,85 (d, J=2,43 Hz, 1 H). LCMS (ESI): m/z 498,9 $[M+H]^+$

Ejemplo 101

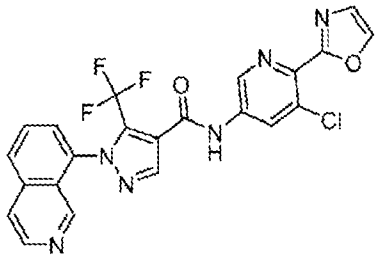
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 19**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 8,14 (s, 2 H), 8,20 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,36 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,56 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,64 (d, J=6,17 Hz, 1 H), 8,77 (d, J=6,17 Hz, 1 H), 8,92 (d, J=2,65 Hz, 1 H), 9,10 (br. s., 1 H), 9,28 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 476,0 $[M+H]^+$

Ejemplo 102

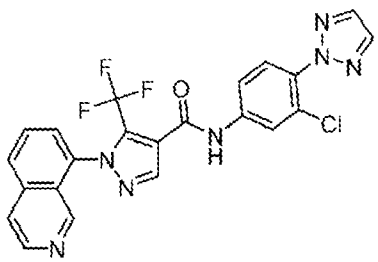
N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 22**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,93 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J=5,9 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,58-8,53 (m, 2H), 8,33 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,29 (dd, J=1,7, 7,3 Hz, 1H), 8,08-8,04 (m, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,50 (s, 1H). LCMS (ESI): m/z 531,0 $[M+H]^+$

Ejemplo 103

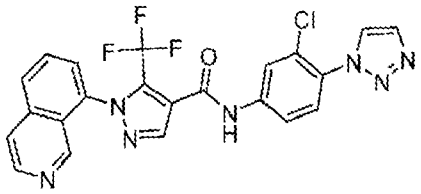
N-(3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 11**



RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,61-7,69 (m, 3 H), 7,79-7,86 (m, 2 H), 7,91 (s, 2 H), 8,02-8,11 (m, 3 H), 8,24 (s, 1 H), 8,69 (d,J=5,67 Hz, 1 H), 8,75 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 531,0 $[M+H]^+$

Ejemplo 104

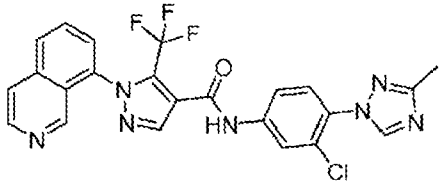
N-(3-cloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 18**



RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,63-7,70 (m, 3 H), 7,80-7,87 (m, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,01-8,11 (m, 3 H), 8,15 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,70 (d, J=5,67 Hz, 1 H), 8,76 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 483,9 $[M+H]^+$

Ejemplo 105

N-(3-cloro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 29**

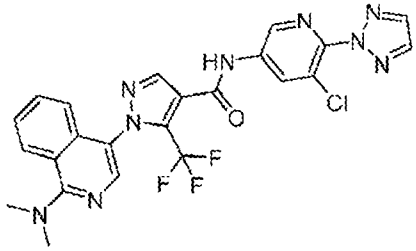


RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2,58 (s, 3 H), 7,70 (d, J=8,61 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J=8,61, 2,15 Hz, 1 H), 8,21-8,28 (m, 2 H), 8,40 (t, J=7,92 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,60 (d, J=8,41 Hz, 1 H), 8,70-8,75 (m, 1 H), 8,76-8,82 (m, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 9,56 (s, 1 H). LCMS (ESI): m/z 497,9 $[M+H]^+$

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 180 anterior, seleccionando y sustituyendo los reactivos, materiales de partida y métodos de purificación apropiados, y ajustando las temperaturas, los tiempos y otras variables o parámetros de reacción, según sea necesario o deseable, como lo reconocerán fácilmente los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos.

Ejemplo 322

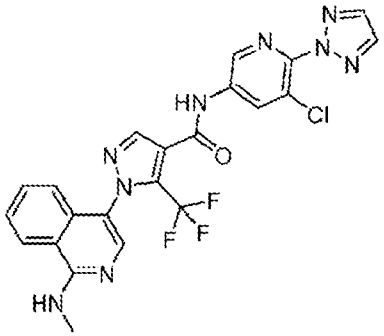
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(dimetilamino)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 322**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,43 (s, 1 H), 8,89 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,69 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,33 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,16 (s, 2 H), 7,76-7,83 (m, 1 H), 7,63-7,72 (m, 1 H), 7,00 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 3,29 (s, 6 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 527,9

Ejemplo 323

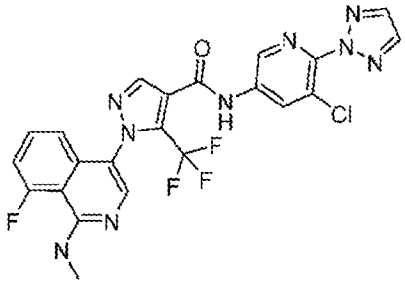
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(metilamino)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 323**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,54 (s, 1 H), 8,95 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,74 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,70 (s, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 7,89-7,96 (m, 1 H), 7,78-7,86 (m, 1 H), 7,03 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 3,18 (br d, J=2,65 Hz, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 513,9

Ejemplo 324

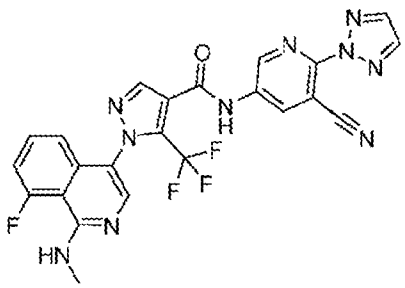
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoro-1-(metilamino)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 324**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 3.33 (d, J=1,76 Hz, 3 H), 6,98 (br d, J=8,82 Hz, 1 H), 7,61-7,70 (m, 1 H), 7,93-8,01 (m, 1 H), 8,04 (s, 2 H), 8,14 (d, J=1,54 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,71 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,80 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 532,0

Ejemplo 325

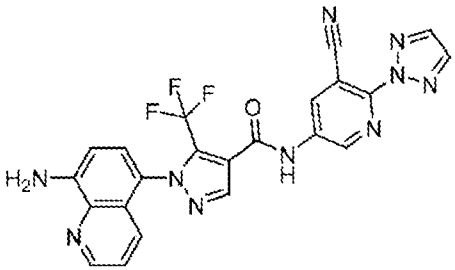
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoro-1-(metilamino)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 325**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,13 (s, 3 H), 6,76 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J=13,34, 8,05 Hz, 1 H), 7,83 (td, J=8,16, 5,29 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,28 (s, 2 H), 8,54 (br d, J=10,80 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,91 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,16 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 11,57 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 522,9

Ejemplo 326

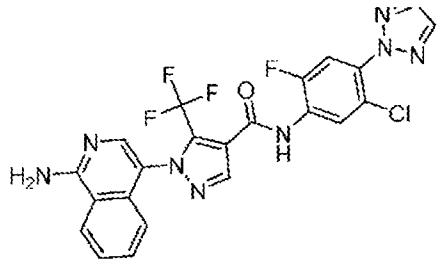
1-(8-Aminoquinolin-5-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 326**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,07 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,90 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,83-8,76 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,45 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,2 Hz, 1H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 491,0

Ejemplo 327

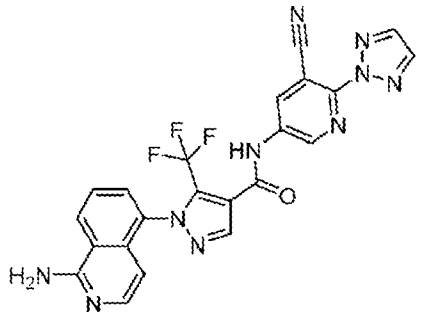
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 327**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,92 (s, 1 H), 9,45 (br s, 2 H), 8,73 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,27 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 8,21 (s, 2 H), 7,99-8,06 (m, 1 H), 7,85-7,93 (m, 2 H), 7,09 (d, J=8,16 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 517,0

Ejemplo 328

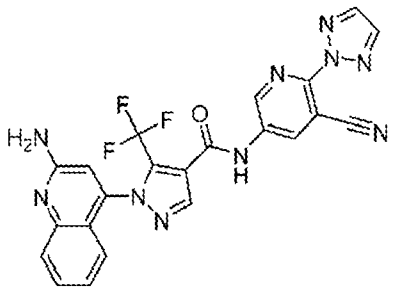
1-(1-aminoisoquinolin-5-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 328**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,07 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,67 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,07-8,17 (m, 3 H), 7,93 (t, J=8,16 Hz, 1 H), 7,68 (br d, J=7,28 Hz, 1 H), 6,45 (d, J=6,84 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 491,0

Ejemplo 329

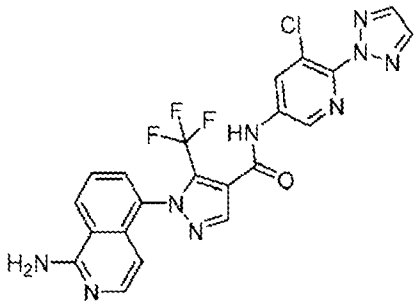
1-(2-Aminoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 329**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 9,07 (br s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,37 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,15 (br s, 2 H), 7,96-8,02 (m, 1 H), 7,90 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,74 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 6,99 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 490,9

Ejemplo 330

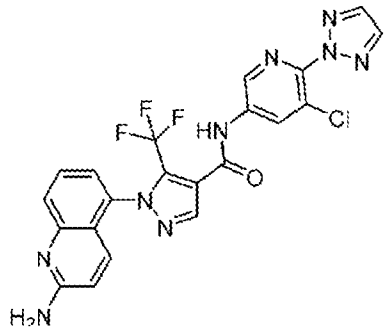
1-(1-aminoisoquinolin-5-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 330**



RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 6,25 (d, J=6,17 Hz, 1 H), 7,65-7,70 (m, 1 H), 7,79 (d, J=6,17 Hz, 1 H), 7,83 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,04 (s, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 8,42 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,73 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,81 (d, J=2,21 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 499,9

Ejemplo 331

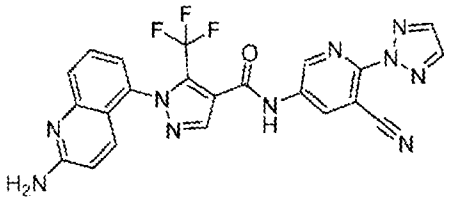
1-(2-Aminoquinolin-5-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 331**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,16 (d, J=9,70 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=9,48 Hz, 1 H), 7,69 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 7,89-7,98 (m, 2 H), 8,17 (s, 2 H), 8,67 (s, 1 H), 8,70 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,92 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 11,46 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 499,9

Ejemplo 332

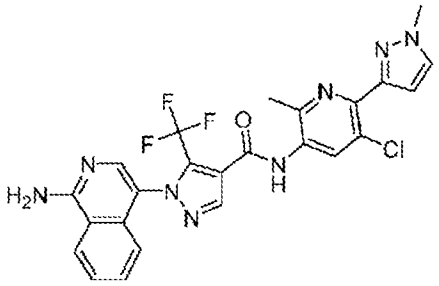
1-(2-Aminoquinolin-5-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 332**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,14-7,21 (m, 1 H), 7,62 (d, J=9,70 Hz, 1 H), 7,67-7,74 (m, 1 H), 7,90-7,99 (m, 2 H), 8,30 (s, 2 H), 8,71 (s, 1 H), 8,93 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 9,18 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 11,61 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 490,9

Ejemplo 333

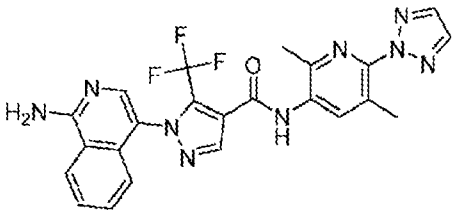
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 333**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,48 (s, 1 H), 9,54 (br s, 1 H), 8,72 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,01 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 7,87 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,05 (br d, J=8,16 Hz, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 2,49 (br s, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 526,9

Ejemplo 334

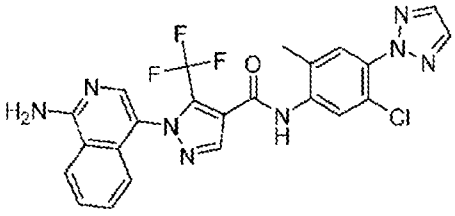
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(2,5-dimetil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 334**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,59 (s, 1H), 9,69 (br s, 2H), 8,78 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 8,08-8,02 (m, 2H), 7,91 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J=8,4 Hz, 1H), 2,50 (br s, 2H), 2,50-2,49 (m, 1H), 2,23 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 494,0

Ejemplo 335

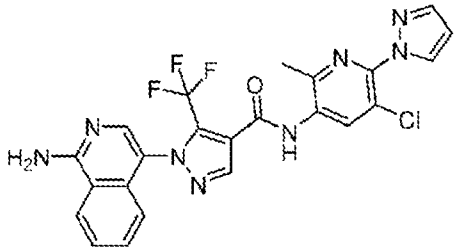
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 335**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,48 (s, 1 H), 8,98 (br s, 2 H), 8,65 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,15 (s, 2 H), 7,90-7,96 (m, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,80 (t, J=7,39 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,04 (br d, J=8,16 Hz, 1 H), 2,36 (s, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 512,9

Ejemplo 336

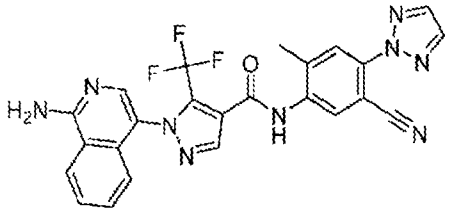
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 336**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,53 (s, 3 H), 6,55 (dd, J=2,43, 1,76 Hz, 1 H), 6,94 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 7,50 (s, 2 H), 7,57-7,63 (m, 1 H), 7,69-7,75 (m, 1 H), 7,80 (d, J=1,10 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,26 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,29-8,37 (m, 2 H), 8,46 (s, 1 H) 10,53 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* $[M+1]^+$ 513,1

Ejemplo 337

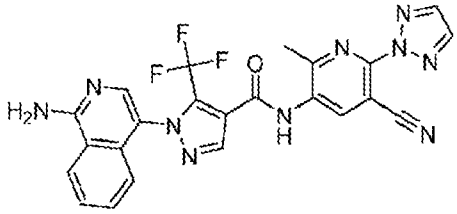
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 337**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,50 (s, 1 H), 9,09-9,43 (m, 2 H), 8,67 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,22-8,30 (m, 1 H), 8,27 (s, 2 H), 8,14 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,95-8,01 (m, 1 H), 7,84 (t, J=7,61 Hz, 1 H), 7,05 (br d, J=8,38 Hz, 1 H), 2,47 (br s, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z):* $[M+1]^+$ 504,1

Ejemplo 338

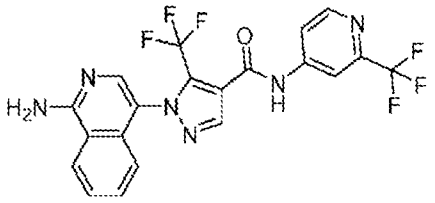
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 338**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,89 (s, 1 H) 9,32 (br s, 2 H), 8,70-8,75 (m, 1 H), 8,66 (d, J=8,60 Hz, 2 H), 8,32 (s, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 7,96-8,02 (m, 1 H), 7,85 (t, J=7,61 Hz, 1 H), 7,07 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 2,68 (s, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z):* $[M+1]^+$ 505,1

Ejemplo 339

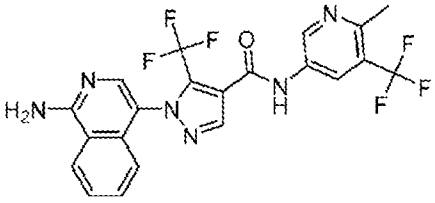
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 339**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,05 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 7,84-7,91 (m, 1 H), 7,97-8,03 (m, 2 H), 8,28 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,66-8,74 (m, 2 H), 9,37 (br s, 2 H), 11,42 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* $[M+1]^+$ 467,1

Ejemplo 377

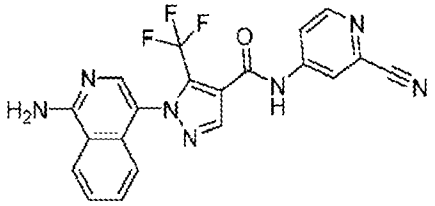
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 377**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,31 (s, 1 H), 9,23-10,37 (m, 2 H), 9,07 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,77 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,58 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,97-8,05 (m, 1 H), 7,83-7,91 (m, 1 H), 7,02 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 2,60 (d, J=1,54 Hz, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 480,9

Ejemplo 340

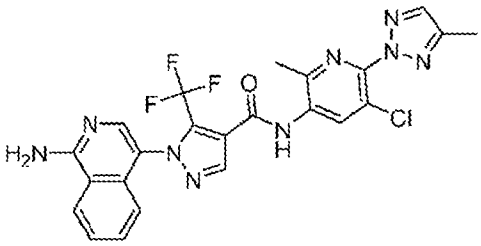
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(2-cianopiridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 340**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,06 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,86-7,92 (m, 1 H), 7,99-8,08 (m, 2 H), 8,35 (d, J=3,53 Hz, 2 H), 8,66-8,72 (m, 2 H), 8,76 (br d, J=8,60 Hz, 1 H), 9,64 (br s, 2 H), 11,59 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* $[M+1]^+$ 424,0

Ejemplo 341

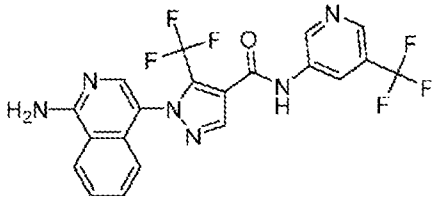
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 341**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,36 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 6,97 (br d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,56-7,73 (m, 1 H), 7,81 (br s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,08 (br s, 1 H), 8,00-8,10 (m, 1 H), 8,11-8,26 (m, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,46 (br s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 10,63 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 527,9

Ejemplo 342

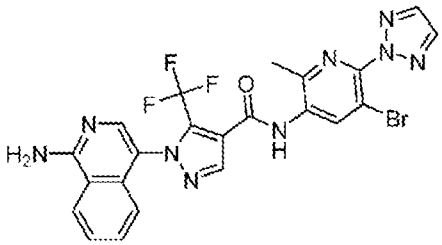
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 342**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,92 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,51 (s, 2 H), 7,56-7,65 (m, 1 H), 7,67-7,78 (m, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,41 (br s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 11,14 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 466,9

Ejemplo 343

1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-bromo-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 343**

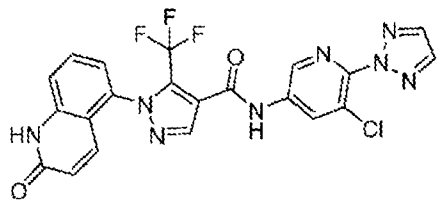


RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,71 (s, 1 H), 9,36 (br s, 2 H), 8,68 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,11-8,18 (m, 2 H), 7,94-8,02 (m, 1 H), 7,84 (t, J=7,72 Hz, 1 H), 7,04 (d, J=8,38 Hz, 1 H), 2,51 (s, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 557,9

Siguiendo el procedimiento descrito en los ejemplos 112 y 113 anteriores, seleccionando y sustituyendo los reactivos, materiales de partida y métodos de purificación apropiados, y ajustando las temperaturas, los tiempos y otras variables o parámetros de reacción, según sea necesario o deseable, como lo reconocerán fácilmente los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 344

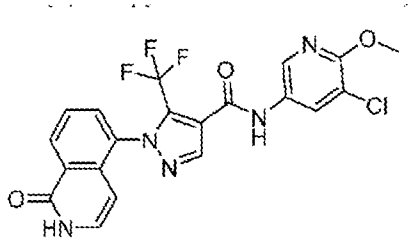
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 344**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,61 (d, J=9,70 Hz, 1 H), 7,08 (d, J=9,70 Hz, 1 H), 7,38 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,64-7,73 (m, 1 H), 8,17 (s, 2H), 8,53 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 11,26 (s, 1 H), 12,18 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 501,1

Ejemplo 345

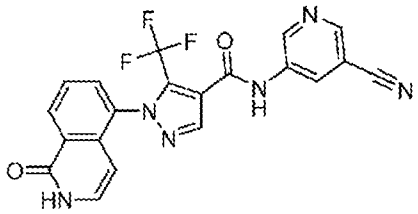
N-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 345**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,94 (s, 3 H), 5,65 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,25-7,32 (m, 1 H), 7,67 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,90-7,96 (m, 1 H), 8,27 (d, J=2,43 Hz, 1 H), 8,38-8,47 (m, 3 H), 10,74 (s, 1 H), 11,62 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 463,9

Ejemplo 346

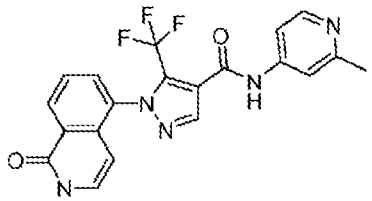
N-(5-Cianopiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 346**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,64 (br d, J=5,1 Hz, 1H), 11,31 (s, 1H), 9,14 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,79 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,68-8,63 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,67 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 5,66 (d, J=7,3 Hz, 1H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 425,1

Ejemplo 347

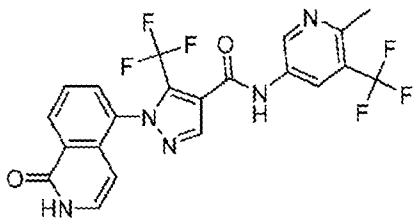
N-(2-Metilpiridin-4-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 347**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,69 (s, 3 H), 5,66 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 7,25-7,31 (m, 1 H), 7,67 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J=6,73, 2,09 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,43 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=6,84 Hz, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 11,65 (br d, J=5,51 Hz, 1 H), 11,98 (s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 414,3

Ejemplo 348

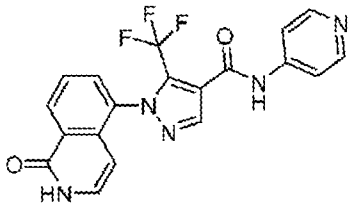
N-(6-Metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 348**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,61 (br d, J=5,51 Hz, 1 H), 11,05 (s, 1 H), 8,99 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,50 (s, 2 H), 8,40 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J=7,61, 0,99 Hz, 1 H), 7,64 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J=7,28, 5,95 Hz, 1 H), 5,62 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 2,59 (d, J=1,54 Hz, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 481,9

Ejemplo 349

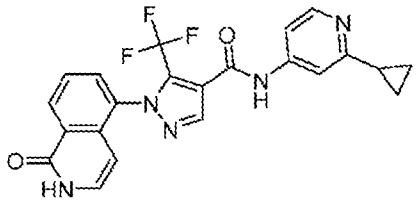
1-(1-Oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-N-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 349**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5,66 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,29 (br d, J=6,84 Hz, 1 H), 7,63-7,75 (m, 3 H), 7,93 (d, J=6,84 Hz, 1 H), 8,44 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,47-8,54 (m, 3 H), 10,93 (br s, 1 H), 11,64 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 399,9

Ejemplo 350

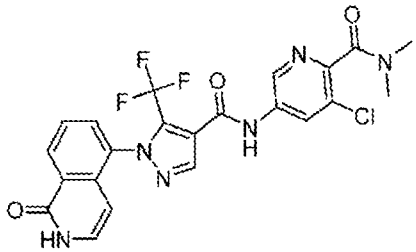
N-(2-Ciclopropilpiridin-4-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 350**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,04-1,16 (m, 2 H), 1,27-1,37 (m, 2 H), 2,38 (br s, 1 H), 5,63 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J=7,28, 6,17 Hz, 1 H), 7,65 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 7,87-7,97 (m, 2 H), 8,03 (br s, 1 H), 8,42 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,53 (d, J=6,61 Hz, 1 H), 8,67 (br s, 1 H), 11,63 (br d, J=5,51 Hz, 1 H), 11,83 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 440,2

Ejemplo 351

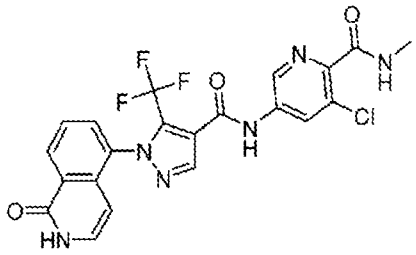
3-cloro-N,N-dimetil-5-(1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinamida, **compuesto 351**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,64 (br d, J=5,3 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H), 8,82 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,43 (dd, J=2,8, 4,8 Hz, 2H), 7,94 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,67 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,29 (t, J=6,5 Hz, 1H), 5,65 (d, J=7,3 Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,78 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 505,1

Ejemplo 352

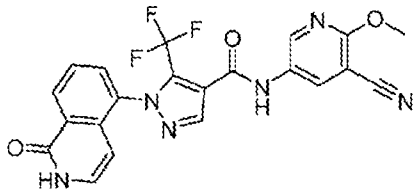
3-cloro-N-metil-5-(1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinamida, **compuesto 352**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,64 (br d, J=5,7 Hz, 1H), 11,24 (s, 1H), 8,86 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,61-8,52 (m, 2H), 8,47-8,38 (m, 2H), 7,94 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,67 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,35-7,23 (m, 1H), 5,66 (d, J=7,3 Hz, 1H), 2,78 (d, J=4,9 Hz, 3H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 490,9

Ejemplo 428

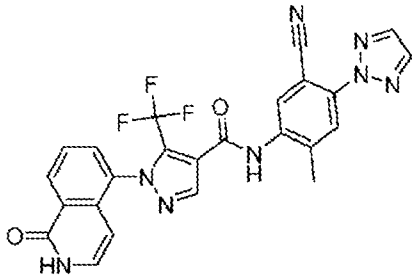
N-(5-ciano-6-metoxipiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 428**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,58 (br s, 1 H), 10,85 (br s, 1 H), 8,65 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,49 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,40 (d, J=8,16 Hz, 1 H), 7,90 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 7,63 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,25 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 5,61 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 455,0

Ejemplo 446

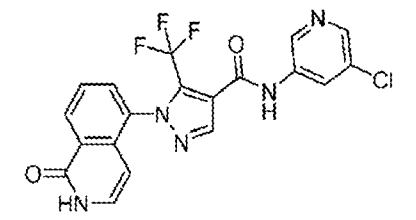
N-(5-ciano-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 446**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,48 (s, 3 H), 5,69 (d, J=7,06 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J=7,28, 6,17 Hz, 1 H), 7,68 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,29 (s, 2 H), 8,45 (d, J=7,72 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 10,44 (s, 1 H), 11,63 (br d, J=6,17 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 504,9

Ejemplo 353

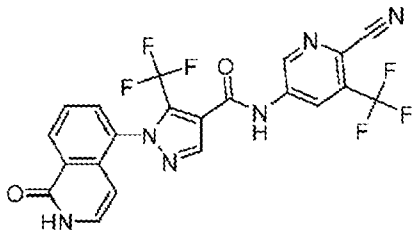
N-(5-Cloropiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 353**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5,63 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 7,27 (br d, J=7,50 Hz, 1 H), 7,65 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,89-7,94 (m, 1 H), 8,34 (t, J=2,21 Hz, 1 H), 8,38-8,43 (m, 2 H), 8,47 (s, 1 H), 8,77 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 10,96 (br s, 1 H), 11,61 (br s, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 433,9

Ejemplo 354

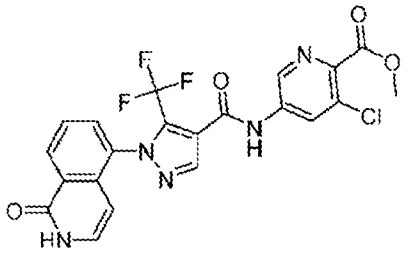
N-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 354**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,61 (br d, J=5,51 Hz, 1 H), 11,57 (s, 1 H), 9,24 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 8,78 (d, J=1,98 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,41 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 7,92 (d, J=6,84 Hz, 1 H), 7,64 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,26 (t, J=6,50 Hz, 1 H), 5,61 (d, J=7,28 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): [M+1]$^+$ 492,9

Ejemplo 355

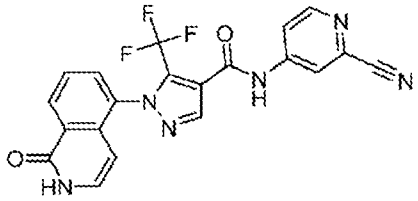
3-cloro-5-(1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinato de metilo, **compuesto 355**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,64 (br d, J=5,3 Hz, 1H), 11,27 (s, 1H), 8,88 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,52 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,67 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,29 (t, J=6,5 Hz, 1H), 5,65 (d, J=7,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 491,9

Ejemplo 356

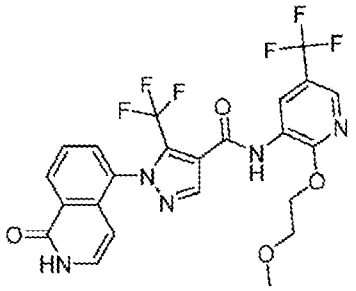
N-(2-Cianopiridin-4-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 356**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,65 (br d, J=4,8 Hz, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,67 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,44 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,01 (dd, J=2,0, 5,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,67 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,29 (br t, J=6,4 Hz, 1H), 5,66 (d, J=7.3 Hz, 1H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 425,1

Ejemplo 357

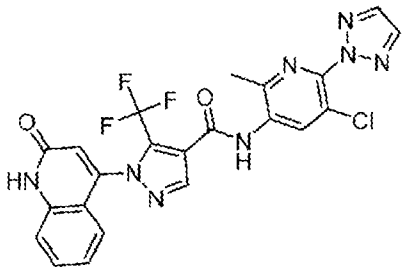
N-(2-(2-Metoxietoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 357**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11,64 (br d, J=5,5 Hz, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46-8,39 (m, 3H), 7,93 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,67 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,29 (t, J=6,5 Hz, 1H), 5,72 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 4,63-4,55 (m, 2H), 3,79-3,70 (m, 2H), 3,30 (s, 3H). LC-MS: (ES, *m/z):* $[M+1]^+$ 541,9

Ejemplo 358

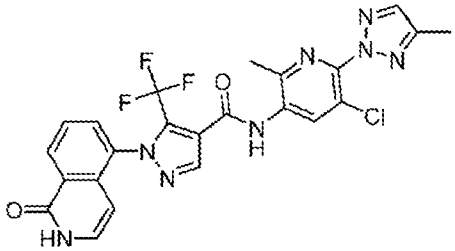
N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 358**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,37 (1 H, br s), 10,65 (1 H, s), 8,59 (1 H, s), 8,40 (1 H, s), 8,16 (2 H, s), 7,57-7,69 (1 H, m), 7,45 (1 H, d, J=8,16 Hz), 7,21 (1 H, t, J=7,72 Hz), 6,92 (1 H, s), 6,85 (1 H, d, J=7,94 Hz), 2,53 (3 H, s). LC-MS: (ES, *m/z):* $[M+1]^+$ 514,9

Ejemplo 359

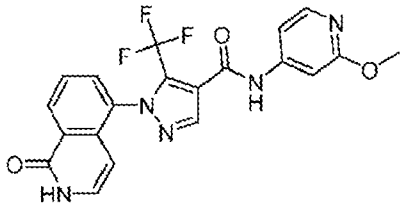
N-(5-cloro-2-metil-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 359**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,35 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H), 5,65 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 7,27 (t, J=6,62 Hz, 1 H), 7,65 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 7,86-7,96 (m, 2 H), 8,34-8,45 (m, 2 H), 8,51 (s, 1 H), 10,58 (s, 1 H), 11,61 (br d, J=4,85 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* $[M+1]^+$ 528,9

Ejemplo 360

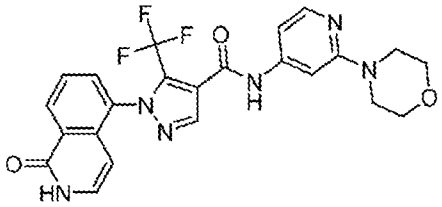
N-(2-Metoxipiridin-4-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 360**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,89 (s, 3 H), 5,63 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,21-7,30 (m, 1 H), 7,36-7,44 (m, 2 H), 7,63 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,90 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=5,95 Hz, 1 H), 8,40 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 11,22 (br s, 1 H), 11,62 (br d, J=5,29 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 429,9

Ejemplo 361

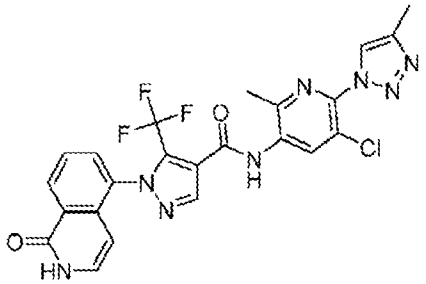
N-(2-Morfolinopiridin-4-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 361**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,59-3,67 (m, 4 H), 3,75-3,83 (m, 4 H), 5,67 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J=7,28, 5,95 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J=6,95, 1,65 Hz, 1 H), 7,68 (t, J=7,94 Hz, 1 H), 7,86 (d, J=1,54 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J=7,50, 1,10 Hz, 1 H), 8,07 (d, J=6,84 Hz, 1 H), 8,45 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 11,63-11,74 (m, 2 H). LC-MS: (ES, *m/z):* [M+1]$^+$ 485,0

Ejemplo 362

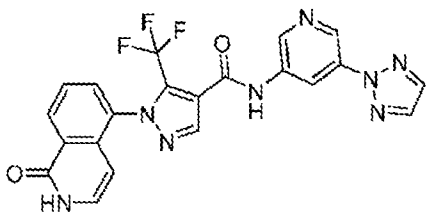
N-(5-cloro-2-metil-6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 362**



RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,26 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 5,70 (d, J=7,53 Hz, 1 H), 7,31 (t, J=6,65 Hz, 1 H), 7,69 (t, J=7,78 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,95 (d, J=7,78 Hz, 1 H), 8,45 (d, J=8,78 Hz, 1 H), 8,53 (d, J=11,80 Hz, 2 H), 10,64 (s, 1 H), 11,65 (br d, J=5,27 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): [M+1]$^+$ 528,9

Ejemplo 363

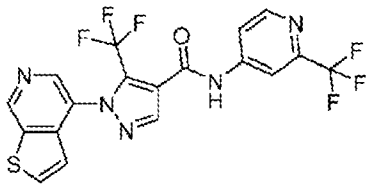
N-(5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 363**



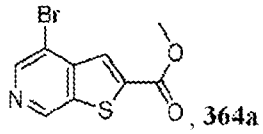
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5,68 (d, J=7,28 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J=7,28, 5,95 Hz, 1 H), 7,68 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,96 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 8,25 (s, 2 H), 8,45 (d, J=7,94 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,94 (d, J=2,21 Hz, 1 H), 8,99 (t, J=2,09 Hz, 1 H), 9,04 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 11,15 (s, 1 H), 11,65 (br d, J=5,51 Hz, 1 H). LC-MS: (ES, *m/z*): $[M+1]^+$ 466,9

Ejemplo 364

1-(Tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 364**



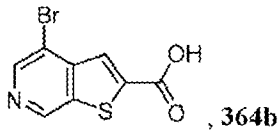
A. 4-Bromotieno[2,3-c]piridina-2-carboxilato de metilo, **364a**



, **364a**

A la solución de 3,5-dibromoisonicotinaldehído (15 g, 56,63 mmol) en THF (80 ml), se le añadió 2-mercaptoacetato de metilo (6,4 g, 60,3 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 1 h más y se añadió Cs_2CO_3 (18,45 g, 56,63 mmol) a la mezcla. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo. El producto bruto se purificó mediante FCC (éter de petróleo/acetato de etilo de 100:0 a 80:20). Los disolventes se concentraron para obtener el producto bruto en forma de un sólido de color amarillo pálido (15 g, 97,3 %).

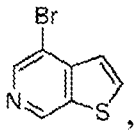
B. Ácido 4-bromotieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico, **364b**



, **364b**

Se añadió hidróxido de litio (2,640 g, 110,246 mmol) a una solución de 4-bromotieno [2,3-c] piridin-2-carboxilato de metilo (15 g, 55,123 mmol) en THF/H_2O = 1:1 (20 ml). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se concentró a presión reducida y se añadieron 30 ml de H_2O a la mezcla. La mezcla se acidificó con clorhídrico 1 M hasta un pH de 5 y el sólido se filtró y se lavó con H_2O (30 ml x 2). El sólido se secó a presión reducida para proporcionar un producto en forma de un sólido de color blanco (12 g, 84,3 %).

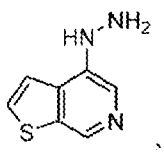
C. 4-Bromotieno[2,3-c]piridina, **364c**



, **cpd 364c**

El ácido 4-bromotieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico (11,9 g, 46,11 mmol) se añadió al oxidibenceno (120 ml). La mezcla se agitó a 230 °C durante 8 h. La mezcla se purificó mediante FCC (éter de petróleo/acetato de etilo de 100:0 a 0:100). Los disolventes se concentraron para proporcionar el producto bruto en forma de un sólido de color gris pálido (8 g, 81,0 %).

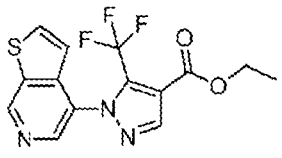
D. 4-Hidraziniltieno[2,3-c]piridina, **364d**



, **364d**

Se añadieron dímero de cloruro de paladio (II) (pi-cinamilo) (363,0 mg, 0,70 mmol) y 4-(2-(di((3S,SS,7S)-adamantan-1-il)fosfino)fenil)morfolina (649,7 mg, 1,40 mmol) al dioxano (15 ml), y la reacción se evacuó inmediatamente con N_2. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 durante 10 min. A continuación, el recipiente de reacción se cargó con 2-metilpropan-2-olato de sodio (2,69 g, 28,03 mmol) y 4-bromotieno[2,3-c]piridina (3 g, 14,01 mmol). El recipiente se selló y se evacuó con N_2. La reacción resultante se agitó a t.a. durante 5 min y, a continuación, se trató con hidrato de hidrazina (701,5 mg, 4,01 mmol) mediante una jeringa. La reacción se agitó a 50 °C en una atmósfera de N_2 durante 1,5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite de color marrón (8 g).

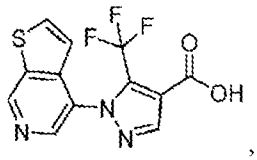
E. 1-(Tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **364e**



, **364e**

Una solución que consistía en el 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (5,815 g, 24,21 mmol), la 4-hidraziniltieno[2,3-c]piridina (8 g, 48,421 mmol) y etanol (20 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h. La solución resultante se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante FCC (éter de petróleo: acetato de etilo de 100/0 a 70/30) para proporcionar el compuesto del título (6 g, 35,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z M+1: 342,2.

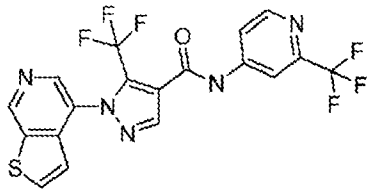
F. Ácido 1-(tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **364f**



, **364f**

Se añadió hidróxido de litio (679,7 mg, 28,38 mmol) a una solución del 1-(tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (5 g, 14,19 mmol) en THF/H_2O 1:1 (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se concentró a presión reducida y se añadieron 30 ml de H_2O a la mezcla. La solución se ajustó hasta un pH de 5 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y los filtrados se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. (4,6 g, 97,1 %).

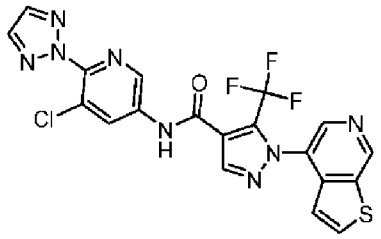
G. 1-(Tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 364**



El ácido 1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (2,25 g, 6,74 mmol), la 2-(trifluorometil)piridin-4-amina (1,092 g, 6,74 mmol), la piridina (2,72 ml, 33,70 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (10 ml) y se añadió oxicloruro de fósforo (2,47 ml, 26,96 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Se añadió $NaHCO_3$ sat. (30 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 (40 ml × 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (del 35 % al 60 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con TFA al 0,05 %). Las fracciones puras se recogieron y la mezcla se ajustó hasta un pH >7 mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso. El disolvente orgánico se concentró a presión reducida hasta que un sólido de color blanco precipitó de la solución. El sólido de color blanco se recogió y se secó a presión reducida para proporcionar el producto (1,6 g, 51,9 %). LCMS (ESI) m/z M+1: 457,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,15 (1 H, d, *J*=5,73 Hz), 7,96 (1 H, dd, *J*=5,40, 1,87 Hz), 8,22 (1 H, d, *J*=1,76 Hz), 8,34 (1 H, d, *J*=5,51 Hz), 8,56 (1 H, s), 8,65 (1 H, s), 8,69 (1 H, d, J=5,73 Hz), 9,52 (1 H, s), 11,26 (1 H, br s).

Ejemplo 447

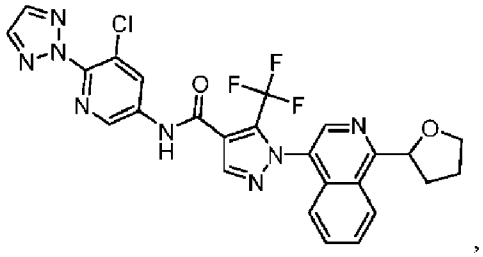
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 447**



Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 364 anterior, seleccionando y sustituyendo los reactivos, materiales de partida y métodos de purificación apropiados, y ajustando las temperaturas, los tiempos y otras variables o parámetros de reacción, según sea necesario o deseable, como lo reconocerán fácilmente los expertos en la técnica, se preparó el compuesto 447. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{10}ClF_3N_8OS$ 490,1 m/z encontrada 491,2 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,18 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H) 8,16 (s, 2 H) 8,35 (d, *J*=5,7 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 8,71-8,75 (m, 1 H) 9,52 (s, 1 H)

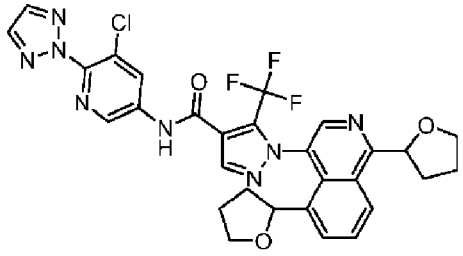
Ejemplo 365 y Ejemplo 366

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(tetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 365**



y

1-(1,5-bis(tetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 366**



Una mezcla de THF (1800 mg, 25 mmol), CH_3CN (2,5 ml), H_2O (2,5 ml), N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (242,5 mg, 0,5 mmol), TFA (0,038 ml, 0,5 mmol) y persulfato de amonio (228 mg, 1 mmol) se pesaron en un vial de 10 ml. ($IR[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY)PF_6$ (11,2 mg, 0,01 mmol) se añadió sucesivamente. La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min y el recipiente se selló. La reacción se agitó bajo radiación de LED azul a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC de preparación (fase estacionaria: columna de fase inversa XBridge Prep C18 OBD-5 µm, 30 × 250 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25 % en agua, CH_3CN) para proporcionar el compuesto **365**(44 mg, 16 %) y el compuesto **366** (46 mg, 15 %).

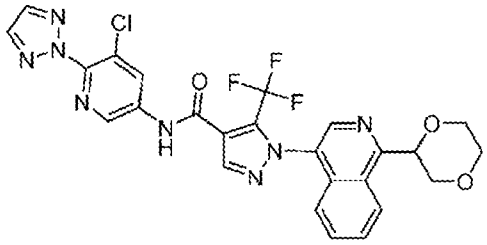
Compuesto 365 LCMS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ 554,1, m/z encontrada 555,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,08-2,25 (m, 2 H), 2,49 (br s, 2 H), 4,01-4,12 (m, 1 H), 4,12-4,26 (m, 1 H), 5,79 (t, *J*=7,1 Hz, 1 H), 7,21-7,26 (m, 1 H), 7,65-7,77 (m, 2 H), 7,93 (s, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 8,44 (br s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,62 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,75 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 9,22 (s, 1 H).

Compuesto 366 LCMS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{24}ClF_3N_8O_3$ 624,2, m/z encontrada 625,2 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,74-1,84 (m, 1 H), 1,91-2,07 (m, 2 H), 2,07-2,25 (m, 2 H), 2,34-2,44 (m, 1 H), 2,44-2,62 (m, 2 H), 3,92-4,00 (m, 1 H), 4,02-4,11 (m, 2 H), 4,19 (br s, 1 H), 5,01 (q, *J*=6,5 Hz, 1 H), 5,77 (br t, *J*=6,9 Hz, 1 H), 7,21 (d, *J*=6,9 Hz, 1 H), 7,64 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,94 (s, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 8,43 (br s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,54 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,75 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,81 (br s, 1 H).

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 365 anterior, seleccionando y sustituyendo los reactivos, materiales de partida y métodos de purificación apropiados, y ajustando las temperaturas, los tiempos y otras variables o parámetros de reacción, según sea necesario o deseable, como lo reconocerán fácilmente los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos.

Ejemplo 367

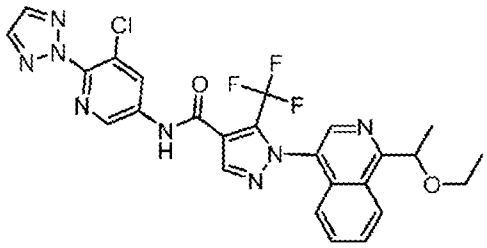
1-(1-(1,4-Dioxan-2-yl)isoquinolin-4-yl)-N-(5-chloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pyridin-3-yl)-5-(trifluorométhyl)-1H-pyrazole-4-carboxamide, **compuesto 367**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_3$ 570,1, m/z encontrada 571,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,70 (td, *J*=11,6, 2,8 Hz, 1 H), 3,85 (dd, *J*=11,8, 2,0 Hz, 1 H), 3,92 (dd, *J*=11,6, 2,2 Hz, 1 H), 4,09 (td, *J*=11,5, 2,6 Hz, 1 H), 4,21 (d, *J*=6,1 Hz, 2 H), 5,44-5,52 (m, 1 H) 7,27 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,84-7,91 (m, 1 H),7,92-7,99 (m, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,60-8,67 (m, 2 H), 8,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,86 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,29 (br s, 1 H).

Ejemplo 368

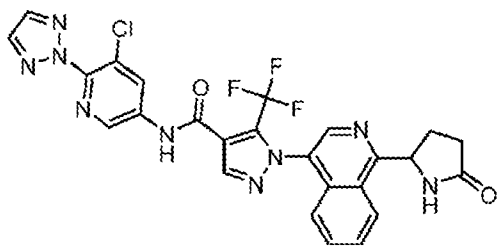
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1-etoxietil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 368**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{20}ClF_3N_8O_2$ 556,1, m/z encontrada 557,2 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,12 (t, *J*=6,9 Hz, 3 H), 1,66 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 3,36-3,47 (m, 1 H), 3,48-3,67 (m, 1 H), 5,34 (q, *J*=6,5 Hz, 1 H), 7,27 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,82-7,89 (m, 1 H), 7,90-7,98 (m, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,63 (s, 1 H), 8,70 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,80 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,86 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,36 (br s, 1 H).

Ejemplo 369

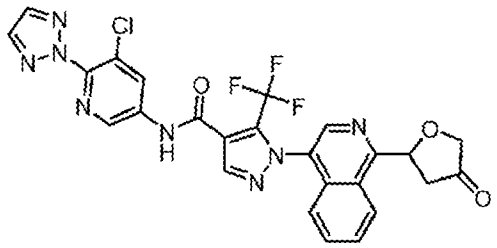
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(5-oxopirrolidin-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 369**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{17}ClF_3N_9O_2$ 567,1, m/z encontrada 568,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,09 (br d, *J*=13,8 Hz, 1 H), 2,32 (br s, 2 H), 2,65-2,86 (m, 1 H), 5,82 (dd, *J*=8,3, 3,9 Hz, 1 H), 7,28 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,89 (td, *J*=7,6, 1,0 Hz, 1 H), 7,86-7,92 (m, 1 H), 7,93-7,99 (m, 1 H), 7,93-8,00 (m, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,56 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1H), 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,88 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,32 (br s, 1 H).

Ejemplo 370

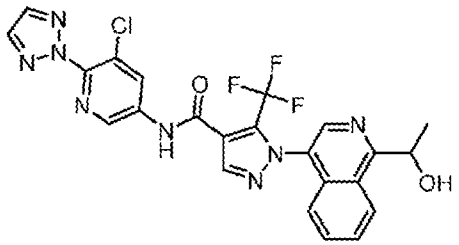
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(4-oxotetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 370**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{16}ClF_3N_8O_3$ 568,1, m/z encontrada 569,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,96-3,08 (m, 1 H), 4,17 (s, 1 H), 4,07 (br s, 1 H), 4,13 (s, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 7,30 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,90-7,95 (m, 1 H), 7,98 (dd, *J*=8,1, 1,2 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,64 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,29 (s, 1 H).

Ejemplo 371

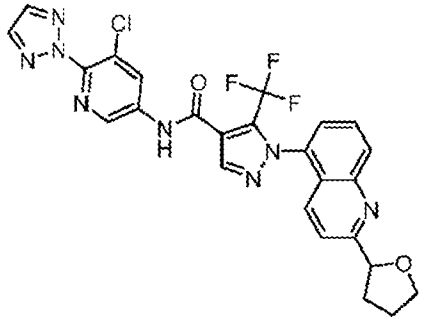
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1-hidroxietil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 371**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528,1, m/z encontrada 529,2 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,64 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 5,61 (br s, 1 H), 5,66-5,74 (m, 1 H), 5,69 (br d, *J*=11,0 Hz, 1 H), 7,24 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,81-7,87 (m, 1 H), 7,89-7,94 (m, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,61 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,77 (br s, 1 H), 8,86 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,30 (br s, 1 H).

Ejemplo 372

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidrofuran-2-il)quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 372**

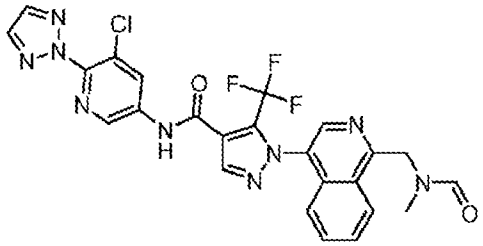


LCMS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ 554,1, m/z encontrada 555,2 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,92-2,14 (m, 2 H), 2,41-2,49 (m, 1 H), 3,60 (spt, *J*=6,1 Hz, 1 H), 3,87-3,99 (m, 1 H), 3,99-4,15 (m, 1

H), 5,06-5,19 (m, 1 H), 7,63 (d, *J*=9,0 Hz, 1 H), 7,72-7,78 (m, 1 H), 7,85-7,90 (m, 1 H), 7,92-7,99 (m, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,27 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,86 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,27 (br s, 1 H).

Ejemplo 373

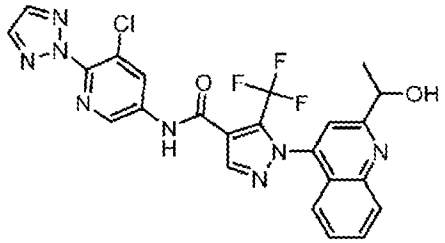
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-((N-metilformamido)metil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 373**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ 555,1, m/z encontrada 556,1 $[M+H]^+$. RMN de H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2,75-3,10 (m, 3 H), 5,24 (br d, *J*=3,7 Hz, 1 H), 5,37 (s, 1H), 7,29 (dd, *J*=8,3, 3,1 Hz, 1 H), 7,85-8,01 (m, 2 H), 8,19 (s, 2 H), 8,24-8,36 (m, 1 H), 8,52 (dd, *J*=8,3, 3,5 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,76 (d, *J*=12,6 Hz, 1 H), 8,86 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,29 (br s, 1 H).

Ejemplo 374

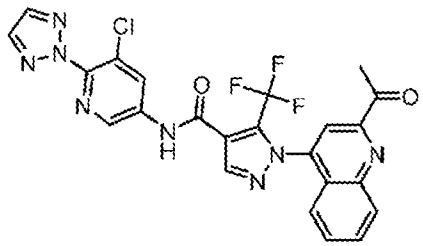
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(1-hidroxietil)quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 374**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528,1, m/z encontrada 529,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,51 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 5,02 (dd, *J*=6,5, 4,5 Hz, 1 H), 5,79 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,71 (ddd, *J*=8,2, 7,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,89-7,95 (m, 2 H), 8,16-8,21 (m, 3 H), 8,65 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,28 (br s, 1 H).

Ejemplo 375

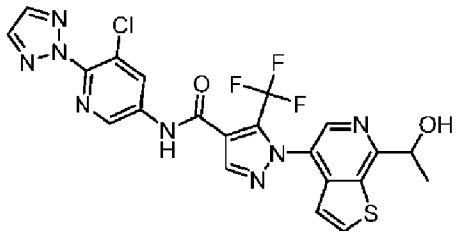
1-(2-Acetilquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 375**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{14}ClF_3N_8O_2$ 526,1, m/z encontrada 527,2 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2,86 (s, 3 H), 7,43 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,91 (td, *J*=7,6, 1,0 Hz, 1 H), 8,04-8,09 (m, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 8,41 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,67-8,70 (m, 2 H), 8,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,27 (s, 1 H).

Ejemplo 376

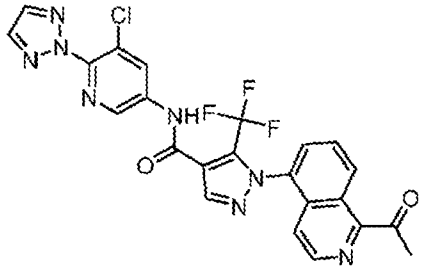
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(1-hidroxietil)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 376**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{14}ClF_3N_8O_2S$ 534,1, m/z encontrada 535,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 5,17 (qd, *J*=6,6, 4,5 Hz, 1 H), 6,21 (d, *J*=4,1 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J*=5,7 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,28 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,54-8,59 (m, 2 H), 8,67 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,85 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,26 (br s, 1 H).

Ejemplo 378

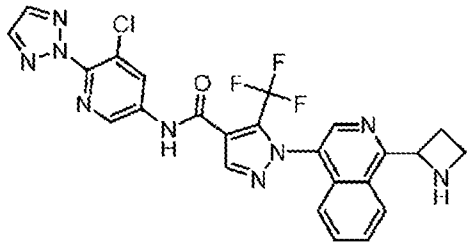
1-(1-Acetilisoquinolin-5-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 378**



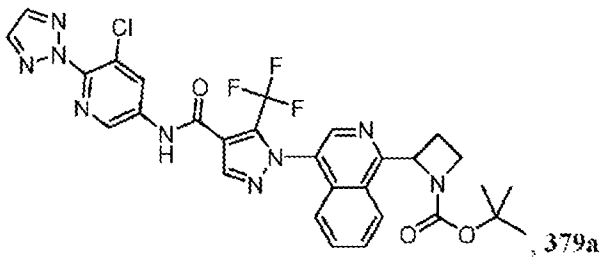
LCMS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{14}ClF_3N_8O_2$ 526,1, m/z encontrada 527,2 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,83 (s, 3 H), 7,28 (d, *J*=5,9 Hz, 1 H), 7,99 (dd, *J*=8,9, 7,3 Hz, 1 H), 8,18 (d, *J*=6,9 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,64 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,74 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H), 8,88 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 9,03 (dt, J=8,8, 1,1 Hz, 1 H), 11,24 (br s, 1 H).

Ejemplo 379

1-(1-(Azetidin-2-il)isoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 379**



A. 2-(4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo, **compuesto 379a**

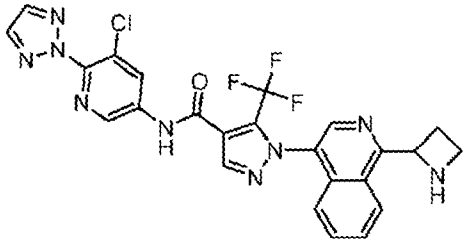


379a

Una mezcla de azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (236 mg, 1,5 mmol), CH_3CN (2,5 ml), H_2O (2,5 ml), N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (242,5 mg, 0,5 mmol),

TFA (0,038 ml, 0,5 mmol) y persulfato de amonio (228 mg, 1 mmol) se pesó en un vial de 10 ml. (IR[DF(CF_3)PPY]$_2$(DTBPY)PF_6 (11,2 mg, 0,01 mmol) se añadió sucesivamente. La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min y el recipiente se selló. La reacción se agitó bajo radiación de LED azul a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC de preparación (fase estacionaria: columna de fase inversa XBridge Prep C18-OBD-10 µm, 50 x 150 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25 % en agua, CH_3CN), que produjo el compuesto **379a** (240 mg, 75 %). LCMS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{25}ClF_3N_9O_3$ 639,2, m/z encontrada 640,2 $[M+H]^+$.

B. 1-(1-(Azetidin-2-il)isoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 379**

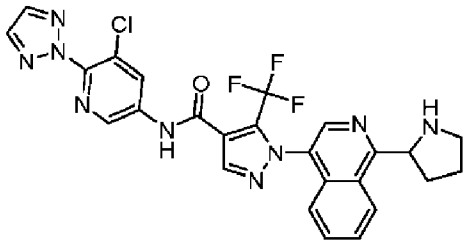


Una mezcla del 2-(4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (240 mg, 0,375 mmol), TFA (2 ml) y DCM (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en agua y se basificó con K_2CO_3. La capa acuosa se extrajo con DCM y la capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en éter diisopropílico, se recogió un sólido mediante filtración, se separó por filtración y se secó para proporcionar el producto (74 mg, 35,5 %). LCMS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ 539,1, m/z encontrada 540,2 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* δ ppm 2,55-2,79 (m, 1 H), 2,89-3,05 (m, 1 H), 3,54-3,62 (m, 1 H), 3,67-3,79 (m, 1 H), 5,81 (br t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 7,30 (br d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,81-7,90 (m, 1 H), 7,91-7,99 (m, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,29 (br d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,28 (br s, 1 H).

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 379 anterior, seleccionando y sustituyendo los reactivos, materiales de partida y métodos de purificación apropiados, y ajustando las temperaturas, los tiempos y otras variables o parámetros de reacción, según sea necesario o deseable, como lo reconocerán fácilmente los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 380

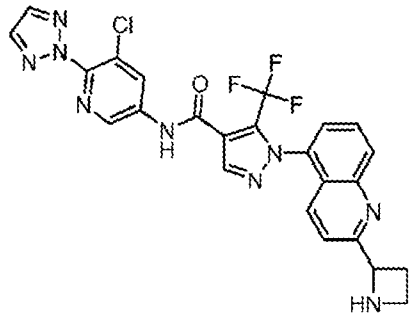
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(pirrolidin-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 380**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{19}ClF_3N_9O$ 553,1, m/z encontrada 554,2 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d6)* δ ppm 1,81-2,01 (m, 3 H), 2,44-2,50 (m, 1 H), 2,98-3,07 (m, 1 H), 3,26-3,28 (m, 1 H), 5,23 (br s, 1 H), 7,28 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,83-7,92 (m, 1 H), 7,92-8,01 (m, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,59 (br d, *J*=7,7 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,27 (br s, 1 H).

Ejemplo 381

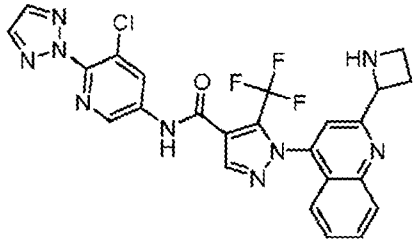
1-(2-(Azetidin-2-il)quinolin-5-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 381**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ 539,1, m/z encontrada 540,2[M+H]$^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 2,31-2,47 (m, 1 H), 2,64-2,81 (m, 1 H), 3,54-3,66 (m, 1 H), 3,73 (q, *J*=8,0 Hz, 1 H), 5,15 (t, *J*=7,9 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J*=9,0 Hz, 1 H), 7,82-8,03 (m, 3 H), 8,18-8,22 (m, 2 H), 8,27 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,70 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 8,88 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H).

Ejemplo 382

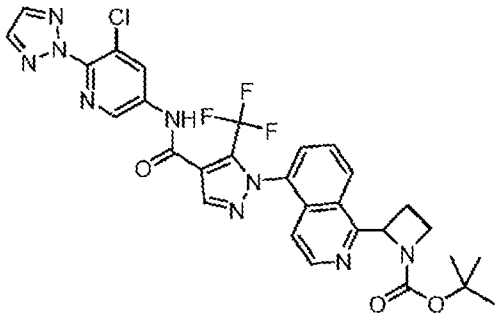
1-(2-(Azetidin-2-il)quinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 382**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ 539,1, m/z encontrada 540,2 [M+H]$^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 2,32-2,45 (m, 1 H), 2,72 (ddt, *J*=14,9, 8,2, 4,1, 4,1 Hz, 1 H), 3,35-3,38 (m, 1 H), 3,69-3,82 (m, 1 H), 5,21 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H), 7,70 (ddd, *J*=8,2, 7,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,91 (ddd, *J*=8,4, 7,0, 1,2 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,15-8,20 (m, 3 H), 8,67 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,88 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,29 (br s, 1 H).

Ejemplo 383

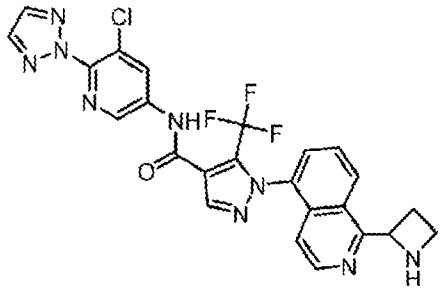
2-(5-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-lH-pirazol-1-il)isoquinolin-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo, **compuesto 383**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{25}ClF_3N_9O_3$ 639,2, m/z encontrada 640,2[M+H]$^+$.

Ejemplo 384

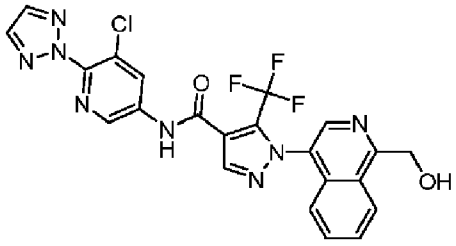
1-(1-(Azetidin-2-il)isoquinolin-5-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 384**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ 539,1, m/z encontrada 540,1[M+H]$^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2,67 (br s, 1 H), 3,03-3,15 (m, 1 H), 3,80 (td, *J*=9,1, 5,9 Hz, 1 H), 3,99-4,16 (m, 1 H), 6,22 (br t, *J*=7,9 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H), 7,92-8,00 (m, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,38 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,67 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,88 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,29 (br s, 1 H).

Ejemplo 385

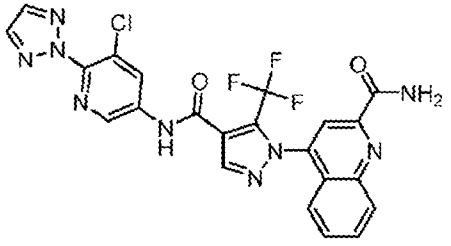
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(hidroximetil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 385**



La N (5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (242,5 mg, 0,5 mmol), TFA (0,038 ml, 0,5 mmol) y BPO (302 mg, 1 mmol) se pesaron en MeOH (2,5 ml) en un vial de 10 ml. (IR[DF(CF_3)PPY]$_2$(DTBPY))PF_6 (11,2 mg, 0,01 mmol) se añadió sucesivamente. La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min y el recipiente se selló. La reacción se agitó bajo radiación de LED azul a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC de preparación (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18-OBD-10 µm, 50 x 150 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25 % en agua, CH_3CN) para proporcionar el **compuesto 385** (12 mg, 4,7 %). LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O_2$ 514,1, m/z encontrada 515,1 [M+H]$^+$. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 5,17 (d, *J*=5,7 Hz, 2 H), 5,60-5,70 (m, 1 H), 7,26 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,82-7,89 (m, 1 H), 7,90-7,97 (m, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,58 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,28 (br s, 1 H).

Ejemplo 386

4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolina-2-carboxamida, **compuesto 386**



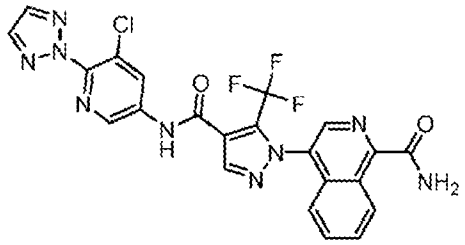
La N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (485 mg, 1 mmol), el sulfato de hierro (II) heptahidrato (139 mg, 0,5 mmol), la formamida (450,5 mg, 10 mmol) y el H_2SO_4 (147 mg, 1,5 mmol) se agitaron en CH_3CN (5 ml) y agua (5 ml) a 50 °C. Se añadió lentamente peróxido de hidrógeno (0,486 ml, 0,35 g/ml, 5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, el pH de la mezcla se basificó con K_2CO_3 y la mezcla de reacción se extrajo con DCM/MeOH (90/10). La capa orgánica se concentró. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18-OBD-10 µm, 50 x 150 mm; fase móvil: solución de NH_4Ac al 0,5 % en agua + CH_3CN al 10 %, CH_3CN) para proporcionar el compuesto **386** (65 mg, 12,3 %) LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{13}ClF_3N_9O_2$ 527,1, m/z

encontrada 528,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,42 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,87 (ddd, *J*=8,4, 7,0, 1,2 Hz, 1 H), 7,99-8,08 (m, 2 H), 8,19 (s, 2 H), 8,33 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,48 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H), 8,67-8,70 (m, 2 H), 8,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,27 (br s, 1 H).

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 386 anterior, seleccionando y sustituyendo los reactivos, materiales de partida y métodos de purificación apropiados, y ajustando las temperaturas, los tiempos y otras variables o parámetros de reacción, según sea necesario o deseable, como lo reconocerán fácilmente los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 387

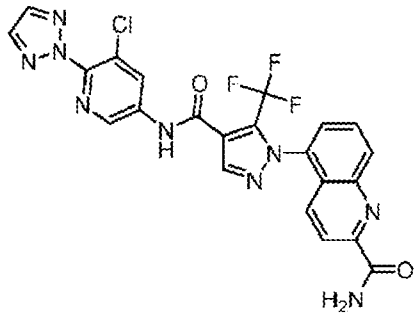
4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolina-1-carboxamida, **compuesto 387**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{13}ClF_3N_9O_2$ 527,1, m/z encontrada 528,1$[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,32 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7,87-7,93 (m, 1 H), 7,95-8,01 (m, 1 H), 8,02 (br s, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,43 (br s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,90 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 11,29 (s, 1 H).

Ejemplo 388

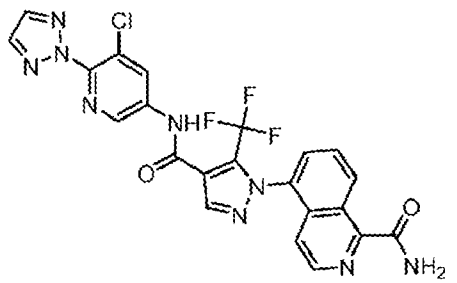
5-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolina-2-carboxamida, **compuesto 388**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{13}ClF_3N_9O_2$ 527,1, m/z encontrada 528,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,82 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,90 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,02-8,05 (m, 1 H), 8,06-8,11 (m, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,28 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,37-8,45 (m, 2 H), 8,62 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,27 (br s, 1 H).

Ejemplo 389

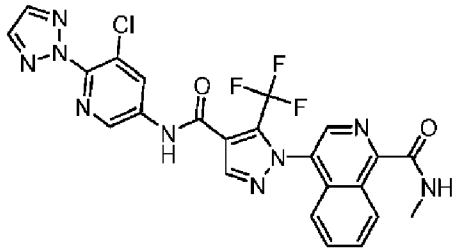
5-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolina-1-carboxamida, **compuesto 389**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{13}ClF_3N_9O_2$ 527,1, m/z encontrada 528,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,16-7,21 (m, 1 H), 7,95 (dd, *J*=8,7, 7,5 Hz, 2 H), 8,16 (d, *J*=6,5 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,36 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,64 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,86 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 9,12-9,18 (m, 1 H), 11,27 (br s, 1 H).

Ejemplo 390

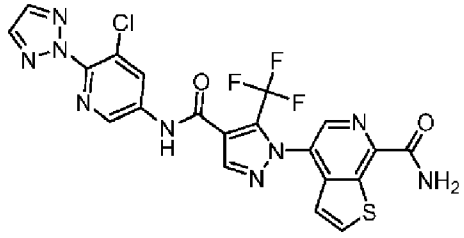
4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-metilisoquinolina-1-carboxamida, **compuesto 390**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{15}ClF_3N_9O_2$ 541,1, m/z encontrada 542,1$[M+H]^+$. RMN de H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,93 (d, *J*=4,9 Hz, 3 H), 7,32 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,90 (ddd, *J*=8,4, 7,0, 1,2 Hz, 1 H), 7,98 (ddd, *J*=8,2, 7,0, 1,4 Hz, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,66 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,95 (dd, *J*=8,3, 1,0 Hz, 1 H), 9,01 (q, *J*=4,5 Hz, 1 H), 11,29 (s, 1 H).

Ejemplo 391

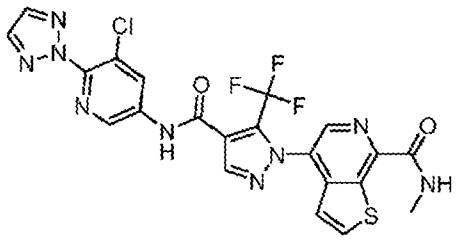
4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)tieno[2,3-c]piridina-7-carboxamida, **compuesto 391**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{11}ClF_3N_9O_2S$ 533, m/z encontrada 534,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,21 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H), 8,14 (br s, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,43 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H), 8,60 (br s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,86 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 11,28 (br s, 1 H).

Ejemplo 392

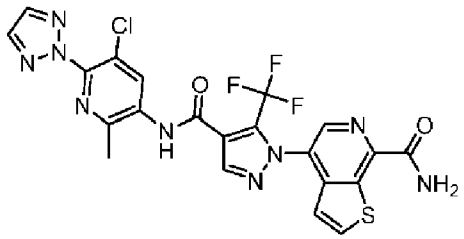
4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-metiltieno[2,3-c]piridina-7-carboxamida, **compuesto 392**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{13}ClF_3N_9O_2S$ 547,1, m/z encontrada 548 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,93 (d, *J*=4,8 Hz, 3 H), 7,21 (d, *J*=5,7 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,44 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,86 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H), 9,24 (q, *J*=4,5 Hz, 1 H), 11,28 (br s, 1 H)

Ejemplo 393

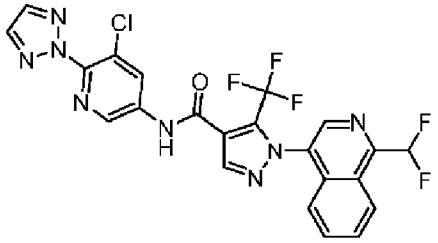
4-(4-((5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)tieno[2,3-c]piridina-7-carboxamida, **compuesto 393**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{13}CF_3N_9O_2S$ 547,1, m/z encontrada 548 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,58 (s, 3 H), 7,24 (d, *J*=5,7 Hz, 1 H), 8,13 (br s, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,40-8,48 (m, 2 H), 8,58 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H).

Ejemplo 394

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(difluorometil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 394**

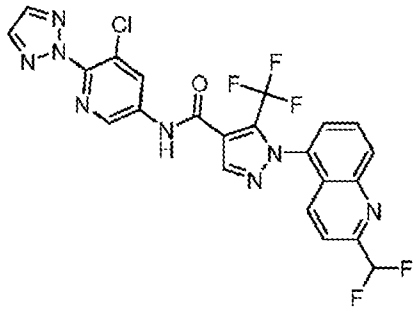


Una mezcla de la N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (242 mg, 0,5 mmol), difluorometanosulfinato de zinc (400 mg, 1,35 mmol), agua (1 ml) y DCM (2,5 ml) se agitaron a temperatura ambiente. Se añadió TFA (0,038 ml, 0,5 mmol). Se añadió lentamente hidroperóxido de terc-butilo (322 mg, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Se añadieron más difluorometanosulfinato de zinc (400 mg, 1,35 mmol) e hidroperóxido de terc-butilo (322 mg, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, la mezcla se basificó mediante la adición de Na_2CO_3 y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 2). La capa orgánica se desecó sobre $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de preparación (fase estacionaria: columna de fase inversa XBridge Prep C18-OBD-10 pm, 30 x150 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25 % en agua, MeOH). Las fracciones puras se concentraron y el residuo se agitó en éter diisopropílico, el sólido se recogió mediante filtración y, a continuación, se secó para proporcionar el compuesto **394** (39 mg, 14,6 %). LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{12}ClF_5N_8O$ 534,1, m/z encontrada 535,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,42 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,62 (t, *J*=53,3 Hz, 1 H), 7,95-8,01 (m, 1 H), 8,01-8,07 (m, 1 H), 8,16 (s, 2 H), 8,58 (br d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,75 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,77 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 8,92 (s, 1 H).

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 394 anterior, seleccionando y sustituyendo los reactivos, materiales de partida y métodos de purificación apropiados, y ajustando las temperaturas, los tiempos y otras variables o parámetros de reacción, según sea necesario o deseable, como lo reconocerán fácilmente los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 395

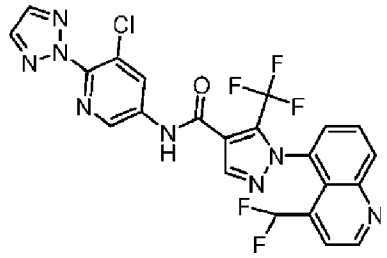
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(difluorometil)quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 395**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{12}ClF_5N_8O$ 534,1, m/z encontrada 535,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,21 (t, *J*=54,7 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H), 7,98 (d, *J*=8,9 Hz, 1 H), 8,06-8,09 (m, 1 H), 8,09-8,13 (m, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,45 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 8,88 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 11,31 (s, 1 H).

Ejemplo 396

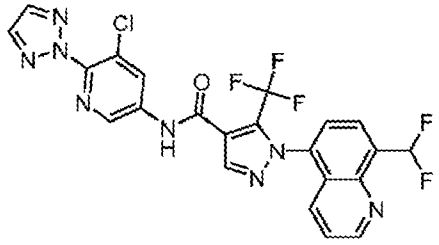
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(4-(difluorometil)quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 396**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{12}ClF_5N_8O$ 534,1, m/z encontrada 535,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5,96-6,33 (m, 1 H), 7,91-7,96 (m, 1 H), 8,01 (dd, *J*=4,3, 2,6 Hz, 1 H), 8,03-8,10 (m, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,50 (dd, *J*=8,1, 1,2 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,88 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 9,24 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H), 11,25 (br s, 1 H).

Ejemplo 397

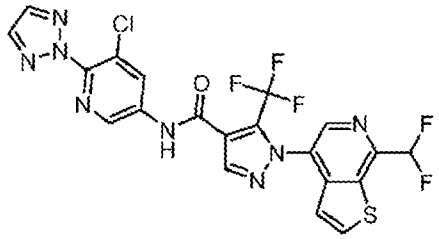
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-(difluorometil)quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 397**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{12}ClF_5N_8O$ 534,1, m/z encontrada 535,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,73-7,77 (m, 1 H), 7,79-8,12 (m, 3 H), 8,20 (s, 2 H), 8,26 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 9,17 (dd, *J*=4,3, 1,8 Hz, 1 H), 11,27 (br s, 1 H).

Ejemplo 398

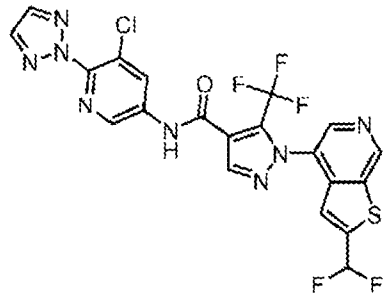
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(difluorometil)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 398**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{10}ClF_5N_8OS$ 540, m/z encontrada 541 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,26-7,57 (m, 1 H), 7,32 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,50 (d, *J*=5,7 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,85-8,88 (m, 2 H), 11,27 (s, 1 H).

Ejemplo 399

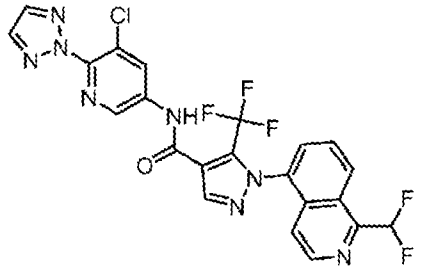
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(difluorometil)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 399**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{10}ClF_5N_8OS$ 540, m/z encontrada 541,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,39-7,69 (m, 2 H), 8,19 (s, 2 H), 8,63 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,86 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 9,61-9,75 (m, 1 H), 11,26 (br s, 1H).

Ejemplo 400

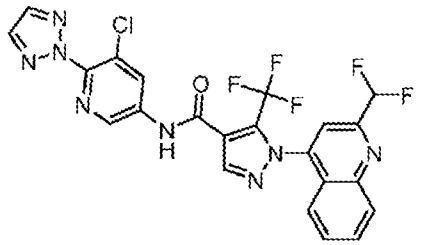
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(difluorometil)isoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 400**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{12}ClF_5N_8O$ 534,1, m/z encontrada 535,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,28 (d, *J*=5,7 Hz, 1 H), 7,55 (t, *J*=53,5 Hz, 1 H), 8,04 (dd, *J*=8,5, 7,7 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,25 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,66-8,74 (m, 3 H), 8,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,28 (br s, 1 H).

Ejemplo 401

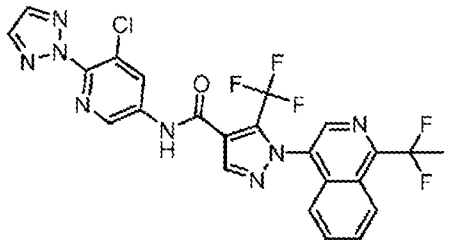
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(difluorometil)quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 401**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{12}ClF_5N_8O$ 534,1, m/z encontrada 535,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,14-7,46 (m, 2 H), 7,89 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H), 8,06 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 8,35 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,68-8,73 (m, 2 H), 8,86-8,91 (m, 1 H), 11,27 (s, 1 H).

Ejemplo 402

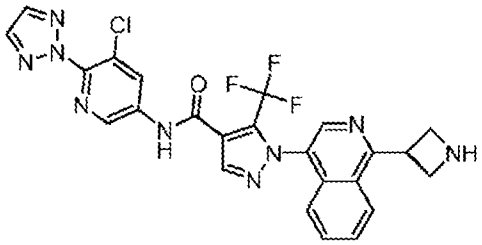
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1,1-difluoroetil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 402**



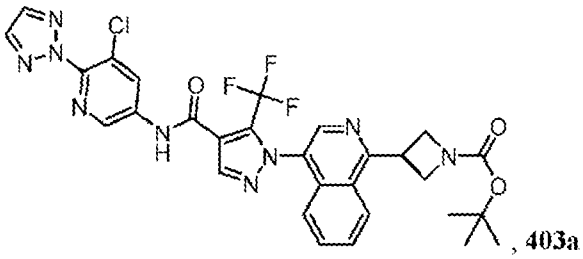
LCMS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{14}ClF_5N_8O$ 548,1, m/z encontrada 549,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,31 (t, *J*=19,9 Hz, 3 H), 7,38 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H), 7,95-8,01 (m, 1 H), 8,01-8,08 (m, 1 H), 8,17-8,27 (m, 2 H), 8,64 (s, 1 H), 8,63-8,67 (m, 1 H), 8,66 (br s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 11,30 (s, 1 H).

Ejemplo 403

1-(1-(Azetidin-3-il)isoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 403**



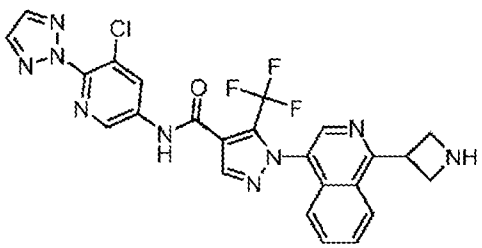
A. 3-(4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo, **403a**



403a

Una mezcla de 1-terc-butoxicarbonilazetidin-3-il)-trifluoro-boranuida (289 mg, 1,1 mmol), N (S-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (242 mg, 0,5 mmol), nitrato de plata (34 mg, 0,2 mmol), persulfato de amonio (1141 mg, 5 mmol) y TFA (0,0383 ml, 0,5 mmol) se agitaron en dioxano (5 ml) y agua (5 ml) en un tubo sellado. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla 1:1 de solución acuosa satura de $NaHCO_3$/solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ al 5 % y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de preparación (fase estacionaria: columna de fase inversa XBridge Prep C18-OBD-10 µm, 30 x 150 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25 % en agua, MeOH) para dar el compuesto **403a** (16 mg, 5 %). LCMS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{25}ClF_3N_9O_3$ 639,2, m/z encontrada 640,2 $[M+H]^+$.

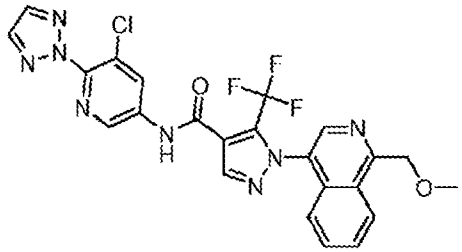
B. 1-(1-(Azetidin-3-il)isoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 403**



Una mezcla del 3-(4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (16 mg, 0,025 mmol) y TFA (0,134 ml, 1,75 mmol) en DCM (0,5 ml) se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. La mezcla de reacción se vertió en agua, se basificó mediante la adición de Na_2CO_3 y, a continuación, se extrajo con DCM (2 veces). La capa orgánica se desecó sobre $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de preparación (fase estacionaria: columna de fase inversa XBridge Prep C18-OBD-10 µm, 30 x 150 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25 % en agua, CH_3CN) para proporcionar el compuesto **403** (7 mg, 52 %). LCMS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ 539,2, m/z encontrada 540,2 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4,11 (br t, *J*=8,1 Hz, 2 H), 4,32 (br s, 2 H), 4,90 (quin, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H), 7,67-7,79 (m, 2 H), 7,96 (s, 2 H), 8,04 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,55 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,78 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 404

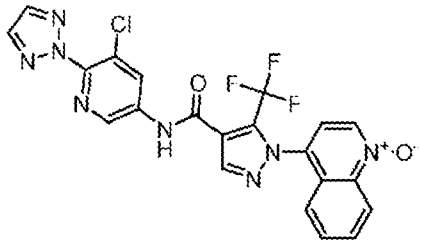
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(metoximetil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 404**



Mezcla de ácido metoxiacético (135 mg, 1,5 mmol), la N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (242 mg, 0,5 mmol), nitrato de plata (17 mg, 0,1 mmol), persulfato de amonio (342 mg, 1,5 mmol) y TFA (0,0383 ml, 0,5 mmol) se agitaron en DMSO (5 ml) y agua (5 ml) en un tubo sellado. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron más cantidad de ácido metoxiacético (135 mg, 1,5 mmol), nitrato de plata (17 mg, 0,1 mmol) y persulfato de amonio (342 mg, 1,5 mmol). La reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, se basificó con Na_2CO_3 y se extrajo con DCM (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de preparación (fase estacionaria: columna de fase inversa XBridge Prep C18-OBD-10 µm, 30 x 150 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25 % en agua, CH_3CN). Las fracciones puras se recogieron, se concentraron y el residuo se agitó en éter disiopropílico, el sólido se recogió mediante filtración y, a continuación, se secó para proporcionar el compuesto **404** (21 mg, 8 %). LCMS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528,1, m/z encontrada 529,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,42 (s, 3 H), 5,10 (br s, 2 H), 7,28 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,82-7,91 (m, 1 H), 7,91-7,99 (m, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,52 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,28 (br s, 1 H).

Ejemplo 405

1-Óxido de 4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolina, **compuesto 405**



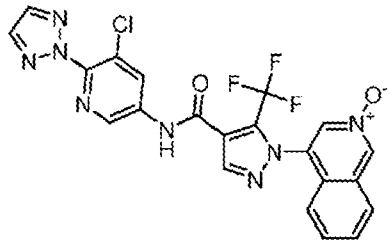
Una solución de la N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (2425 mg, 5 mmol) en DCM (150 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió en porciones m-CPBA (1295 mg, 7,5 mmol). Se continuó con la agitación durante 16 h. Se añadió poco a poco más cantidad de mCPBA (1295 mg, 7,5 mmol). Se continuó con la agitación durante 4 h. Se añadió en porciones más cantidad de mCPBA (1295 mg, 7,5 mmol). Se continuó con la agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua y se trató con sulfito de sodio (4726 mg, 37,7 mmol) y se agitó durante 15 min antes de la adición de NaHCOs (3150 mg, 37,5 mmol). Se continuó con la agitación durante 5 min. Se añadió DCM/MeOH (100 ml, 90/10) y se continuó con la agitación durante 10 min. El precipitado se recogió mediante filtración. La capa acuosa se extrajo con DCM/MeOH (100 ml, 90/10, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo resultante se hirvió en CH_3CN,

se enfrió y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y, a continuación, se secó para proporcionar el compuesto bruto **405** (6,3 g, 251 %), que se usó como tal en la siguiente etapa. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$ 500,1, m/z encontrada 501,1 $[M+H]^+$.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 405 anterior, seleccionando y sustituyendo los reactivos, materiales de partida y métodos de purificación apropiados, y ajustando las temperaturas, los tiempos y otras variables o parámetros de reacción, según sea necesario o deseable, como lo reconocerán fácilmente los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 406

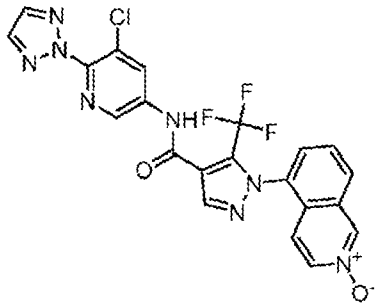
4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolina 2-óxido, **compuesto 406**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$ 500.1, m/z encontrada 501,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 407

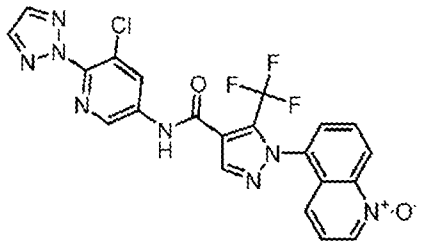
2-Óxido de 5-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolina, **compuesto 407**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$ 500,1, m/z encontrada 501,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 408

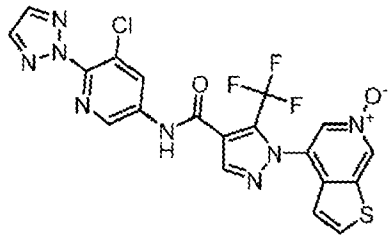
1-Óxido de 5-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolina, **compuesto 408**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$ 500.1, m/z encontrada 501,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 409

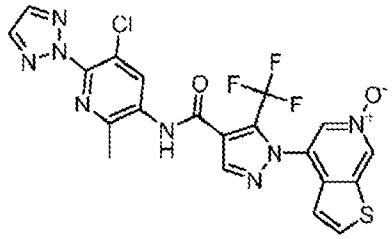
6-Óxido de 4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)tieno[2,3-c]piridina, **compuesto 409**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{10}ClF_3N_8O_2S$ 506, m/z encontrada 507 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,05 (d, *J*=5,7 Hz, 1 H), 8,18 (d, *J*=5,0 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,62 (s, 1 H), 8,67 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,77 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H), 8,86 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 9,3 6 (s, 1 H), 11,23 (s, 1 H).

Ejemplo 410

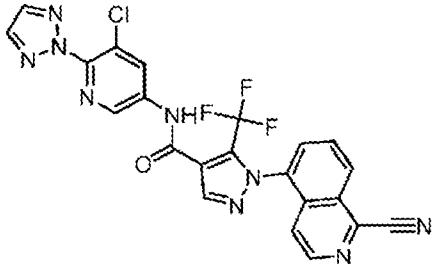
6-Óxido de 4-(4-((5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)tieno[2,3-c]piridina, **compuesto 410**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{12}ClF_3N_8O_2S$ 520, m/z encontrada 521,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 411

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-cianoisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 411**

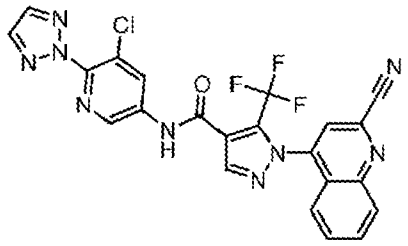


Una mezcla de 2-óxido de 5-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolina (501 mg, 1 mmol), cianuro de trimetilsililo (119 mg, 1,2 mmol) y DBU (305 mg, 2 mmol en THF (3 ml) se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se desecó sobre $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de preparación (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18-OBD-10 pm, 50 x150 mm, fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25 % en agua, CH_3CN) para proporcionar el compuesto (330 mg, 65 %). LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{11}ClF_3N_9O$ 509,1, m/z encontrada 510,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,50 (dd, *J*=5,7, 0,8 Hz, 1 H), 8,15 (dd, *J*=8,5, 7,7 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,32 (d, *J*=6,9 Hz, 1 H), 8,57 (dt, *J*=8,4, 0,9 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,81-8,84 (m, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,26 (br s, 1 H).

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 411 anterior, seleccionando y sustituyendo los reactivos, materiales de partida y métodos de purificación apropiados, y ajustando las temperaturas, los tiempos y otras variables o parámetros de reacción, según sea necesario o deseable, como lo reconocerán fácilmente los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 412

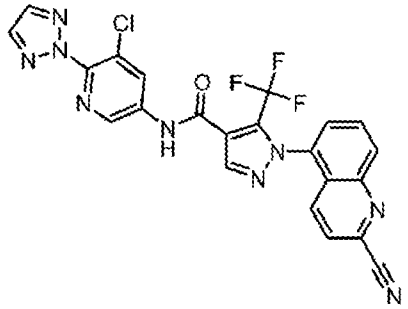
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-cianoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 412**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{11}ClF_3N_9O$ 509,1, m/z encontrada 510,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.44 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,97 (ddd, *J*=8,3, 7,1, 0,8 Hz, 1 H), 8,12 (ddd, *J*=8,4, 7,2, 1,4 Hz, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,39 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,29 (br s, 1 H).

Ejemplo 413

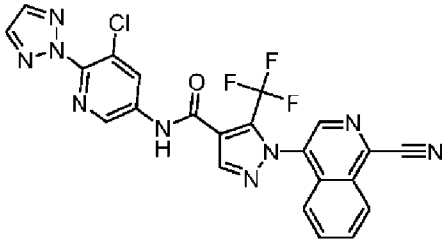
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-cianoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 413**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{11}ClF_3N_9O$ 509,1, m/z encontrada 510,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,89-7,97 (m, 1 H), 8,14-8,19 (m, 3 H), 8,20 (s, 2 H), 8,44-8,51 (m, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,20 (br s, 1 H).

Ejemplo 414

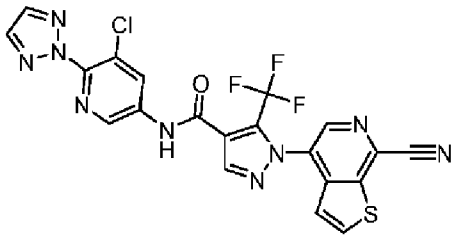
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-cianoisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 414**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{11}ClF_3N_9O$ 509,1, m/z encontrada 510,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,47-7,55 (m, 1 H), 8,08-8,17 (m, 2 H), 8,20 (s, 2 H), 8,44-8,53 (m, 1 H), 8,68-8,74 (m, 2 H), 8,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 11,29 (br s, 1 H).

Ejemplo 415

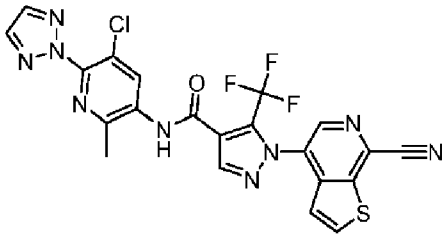
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-cianotieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, compuesto 415



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_9ClF_3N_9OS$ 515, m/z encontrada 516 $[M+H]^+$.

Ejemplo 416

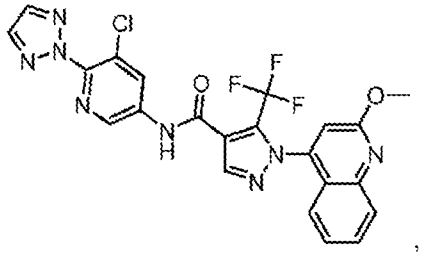
N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-cianotieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 416**



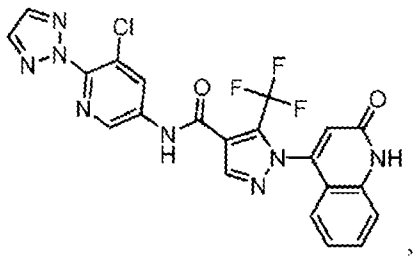
LCMS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{11}ClF_3N_9OS$ 529, m/z encontrada 530 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,57 (s, 3 H), 7,43 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,44 (s, 1 H), 8,58 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H).

Ejemplo 417, Ejemplo 418 y Ejemplo 419

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxiquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 417**

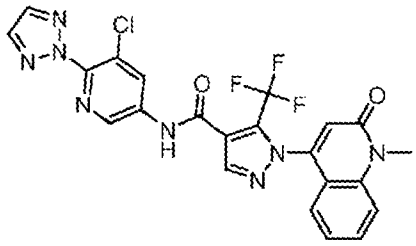


N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 418**



y

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 419**



Una mezcla de 1-óxido de 4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolina (501 mg, 1 mmol), tosilanhídrido (980 mg, 3 mmol), Na_2CO_3 (318 mg, 3 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió DMF (10 ml). Se añadieron más cantidad de tosilanhídrido (980 mg, 3 mmol) y Na_2CO_3 (318 mg, 3 mmol) y se continuó con la agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de preparación (fase estacionaria: columna de fase inversa XBridge Prep C18-OBD-10 µm, 50 x 150 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25 % en agua, CH_3CN) para proporcionar el compuesto **418**(73 mg, 15 %), el compuesto **419** (48 mg, 9 %) y el compuesto **417** (80 mg, 16 %).

Compuesto 418. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$ 500,1, m/z encontrada 501,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,85 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,24 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H), 7,49 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,65 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,64 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 10,93 (br s, 1 H);

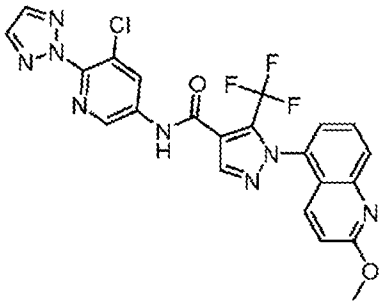
compuesto 419. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O_2$ 514,1, m/z encontrada 515,2 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,74 (s, 3 H), 6,89 (dd, *J*=8,1, 1,3 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,34 (ddd, *J*=8,0, 7,0, 1,2 Hz, 1 H), 7,73-7,76 (m, 1 H), 7,77-7,81 (m, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,63 (s, 1 H), 8,67 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 8,85 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 11,24 (br s, 1 H);

compuesto 417. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O_2$ 514,1, m/z encontrada 515,2 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,09 (s, 3 H), 7,15 (dd, *J*=8,4, 1,0 Hz, 1 H), 7,52-7,56 (m, 2 H), 7,83 (ddd, *J*=8,4, 7,0, 1,4 Hz, 1 H), 7,98 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,65 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 8,86 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 11,01 (br s, 1 H).

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 417 anterior, seleccionando y sustituyendo los reactivos, materiales de partida y métodos de purificación apropiados, y ajustando las temperaturas, los tiempos y otras variables o parámetros de reacción, según sea necesario o deseable, como lo reconocerán fácilmente los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 420

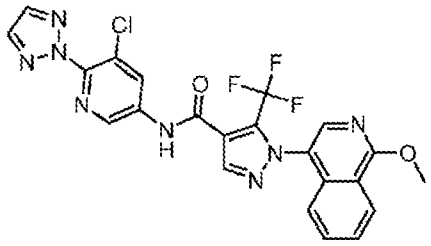
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxiquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 420**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O_2$ 514,1, m/z encontrada 515,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,05 (s, 3 H), 7,17 (d, *J*=9,4 Hz, 1 H), 7,47 (d, *J*=9,4 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H), 7,83-7,92 (m, 1 H), 8,08 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,57 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,86 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,25 (br s, 1 H).

Ejemplo 421

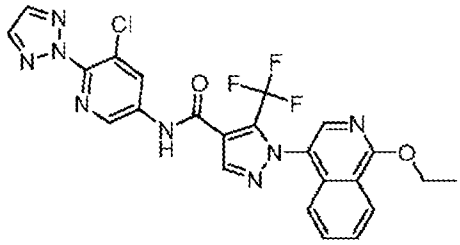
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metoxiisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 421**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O_2$ 514,1, m/z encontrada 515,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4,22 (d, *J*=1,2 Hz, 3 H), 7,13 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,62-7,68 (m, 1 H), 7,69-7,76 (m, 1 H), 7,95 (d, *J*=1,2 Hz, 2 H), 8,11 (s, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 8,35 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,49-8,55 (m, 1 H), 8,73-8,79 (m, 1 H).

Ejemplo 422

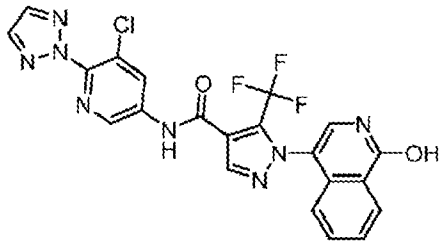
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-etoxiisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 422**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528,1, m/z encontrada 529,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,56 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 4,67 (q, *J*=6,9 Hz, 2 H), 7,12 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,60-7,68 (m, 1 H), 7,68-7,75 (m, 1 H), 7,96 (s, 2 H), 8,09 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,31 (br s, 1 H), 8,38 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 8,54 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,78 (s, 1 H).

Ejemplo 448

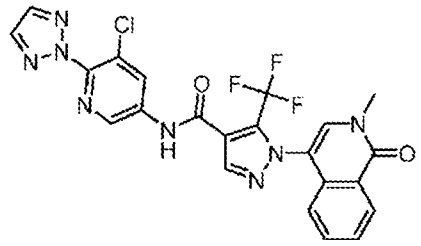
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-hidroxiisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 448**



La N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-cloroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (1000 mg, 1,9 mmol), iPrOH (30 ml) y HCl al 37 % en agua (15 ml) se agitaron a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en 50 ml de DCM. La solución se vertió en 50 ml de agua. La mezcla se basificó con Na_2CO_3 y se agitó durante 15 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se desecó sobre $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice, eluyente: DCM/MEOH a una relación de 5/95) para proporcionar compuesto **448** (600 mg, 62 %). LCMS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$ 500,1, m/z encontrada 501,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,78 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,58-7,65 (m, 1 H), 7,74-7,82 (m, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,18 (s, 2 H), 8,29 (dd, *J*=8,1, 0,8 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,67 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,84 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,53 (br s, 1 H).

Ejemplo 423

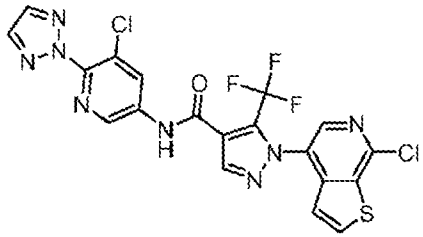
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 423**



La N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-hidroxiisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (190 mg, 0,307 mmol, pureza del 81 %) Cs_2CO_3 (100 mg, 0,307 mmol) y yodometano (43,6 mg, 0,307 mmol) en DMA (2 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de agua La mezcla se extrajo con acetato de etilo 3 veces y la capa orgánica se lavó con 20 ml de agua, se secó con $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de preparación (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18-OBD-10 µm, 50 x 150 mm, fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25 % en agua, CH_3CN). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se desecó sobre $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se agitó en éter diisopropílico, el sólido se recogió mediante filtración y, a continuación, se separó por filtración y se secó para proporcionar el compuesto **423** (155 mg, 98 %). LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O_2$ 514,1, m/z encontrada 515,1 $[M+H]^+$. RMN de H^1 (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,60 (s, 3 H), 6,82 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,65 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H), 7,79 (t, *J*=7,1 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 8,34 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,67 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,86 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,26 (br s, 1 H).

Ejemplo 424

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-clorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 424**

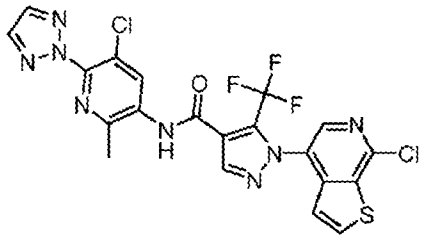


Una mezcla de 6-óxido de 4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)tieno[2,3-c]piridina (2900 mg, 5,72 mmol) y $POCl_3$ (100 ml) se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se disolvió en 150 ml de DCM. La solución se añadió gota a gota a 150 ml de agua. La mezcla se basificó con Na_2CO_3 y, a continuación, se agitó durante 15 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH a una relación de 2/98 a 95/5) para proporcionar el compuesto bruto (2,55 mg, 85 %). Una porción del compuesto bruto (150 ml) se purificó mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Daicel IC 20 × 250 mm, fase móvil: CO_2, EtOH + $iPrNH_2$ al 0,4 %) para proporcionar el compuesto **424** (104 mg). LCMS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_9Cl_2F_3N_8OS$ 524, m/z encontrada 525 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,29 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,18 (s, 2 H), 8,45 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,67 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,85 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,27 (br s, 1 H).

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 424 anterior, seleccionando y sustituyendo los reactivos, materiales de partida y métodos de purificación apropiados, y ajustando las temperaturas de reacción, los tiempos y otras variables o parámetros, según sea necesario o deseable, como lo reconocerán fácilmente los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 426

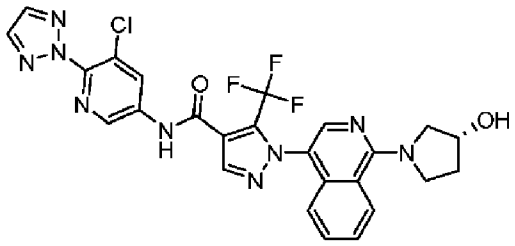
N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-clorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 426**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{11}Cl_2F_3N_8OS$ 538, m/z encontrada 539 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,57 (s, 3 H), 7,31 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,43-8,49 (m, 2 H), 8,61 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 10,63 (br s, 1 H).

Ejemplo 427

(R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 427**

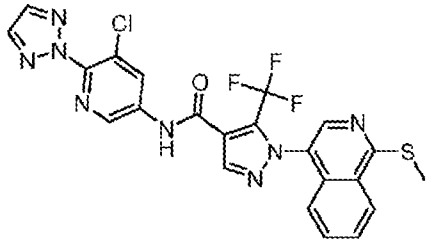


La N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-cloroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (250 mg, 0,48 mmol), (R)-3-hidroxipirrolidina (87 mg, 0,96 mmol) y Cs_2CO_3 (314 mg, 0,96 mmol) se agitaron en DMSO (2 ml) a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de preparación (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18-OBD-10 pm, 50 x150 mm, fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25 % en agua, CH_3CN) para proporcionar el compuesto **427**(90 mg, 33 %). LCMS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{19}ClF_3N_9O_2$ 569,1, m/z encontrada 570,2 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,91-2,00 (m, 1 H), 2,00-2,11 (m, 1 H), 3,68 (br d, *J*=11,4 Hz, 1 H), 3,85 (ddd, J=10,8, 7,9, 2,8 Hz, 1 H), 4,10 (br d, *J*=10,2 Hz, 2 H), 4,39-4,48 (m, 1 H), 5,04 (d, *J*=3,3 Hz, 1 H), 6,92 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,58 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 7,71 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,43 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,50 (br s, 1 H), 8,67 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,85 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,25 (br s, 1 H).

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 427 anterior, seleccionando y sustituyendo los reactivos, materiales de partida y métodos de purificación apropiados, y ajustando las temperaturas, los tiempos y otras variables o parámetros de reacción, según sea necesario o deseable, como lo reconocerán fácilmente los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 429

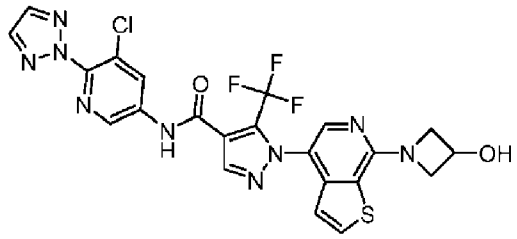
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(metiltio)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 429**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{14}ClF_3N_8OS$ 530,1, m/z encontrada 531,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,76 (s, 3 H), 7,21 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,82-7,88 (m, 1 H), 7,91-7,97 (m, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,34 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,85 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,27 (br s, 1 H).

Ejemplo 430

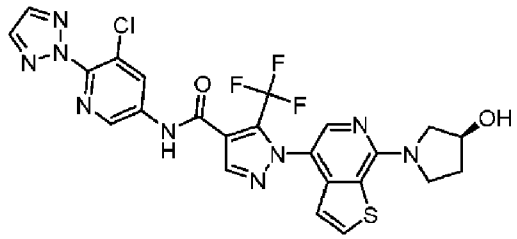
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(3-hidroxiazetidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 430**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{15}ClF_3N_9O_2S$ 561,1, m/z encontrada 562 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,12 (dd, *J*=9.3, 4,4 Hz, 2 H), 4,55-4,62 (m, 2 H), 4,67 (br d, *J*=6,2 Hz, 1 H), 5,82 (br s, 1 H), 6,94 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,14 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,18 (s, 2 H), 8,48 (s, 1 H), 8,66 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,84 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,14 (br s, 1 H).

Ejemplo 431

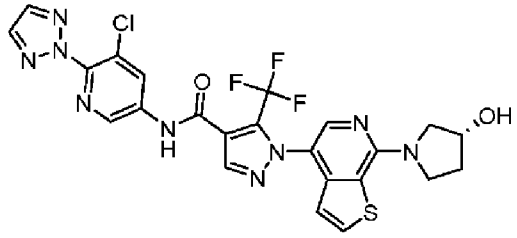
(S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 431**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{17}ClF_3N_9O_2S$ 575, m/z encontrada 576 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,93-2,03 (m, 1 H) 2,04-2,18 (m, 1 H), 3,82 (br d, *J*=11,0 Hz, 1 H), 3,90-4,06 (m, 3 H), 4,46 (br s, 1 H), 5,10 (d, *J*=3,7 Hz, 1 H), 6,87 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,11 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,47 (s, 1 H), 8,66 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,84 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,23 (br s, 1 H).

Ejemplo 432

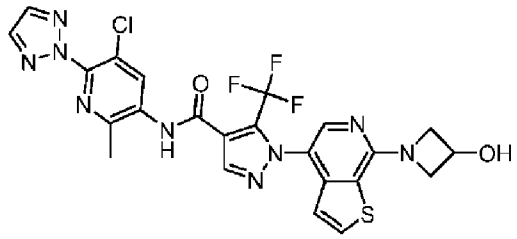
(R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 432**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{17}ClF_3N_9O_2S$ 575,1, m/z encontrada 576,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,93-2,03 (m, 1 H), 2,04-2,21 (m, 1 H), 2,10 (m, *J*=13,0, 8,7, 8,7, 4,3 Hz, 1 H), 3,82 (br d, *J*=11,0 Hz, 1 H), 3,90-4,07 (m, 3 H), 4,46 (br s, 1 H), 5,10 (br d, *J*=2,8 Hz, 1 H), 6,87 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,11 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,48 (s, 1 H), 8,66 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,85 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 11,21 (br s, 1 H).

Ejemplo 433

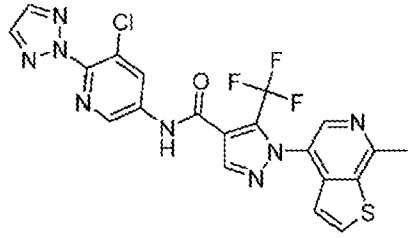
N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(3-hidroxiazetidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 433**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{17}ClF_3N_9O_2S$ 575,1, m/z encontrada 576,1 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,57 (s, 3 H), 3,33 (dd, *J*=10,4, 9,2 Hz, 1 H), 4,13 (br dd, *J*=8,5, 4,5 Hz, 2 H), 4,58 (br t, *J*=7,5 Hz, 2 H), 4,65-4,73 (m, 1 H), 6,97 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,14 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,43 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H).

Ejemplo 434

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-metiltieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 434**

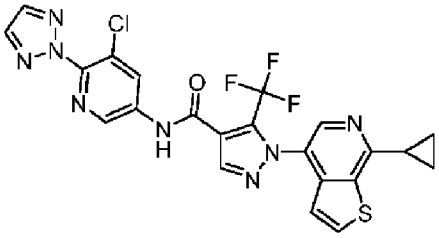


La N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il) piridin-3-il)-1-(7-clorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (131 mg, 0,25 mmol), ácido metilborónico (60 mg, 1 mmol) y K_3PO_4 (212 mg, 1 mmol) se suspendieron en dioxano (20 ml) y agua (3 ml). Se añadió $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (20,5 mg, 0,025 mmol) y en la mezcla de reacción se hizo burbujear gas nitrógeno durante 15 min, a continuación se calentó la mezcla a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (3 veces) y la capa orgánica se lavó con 10 ml de agua. A continuación, la capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de preparación (fase estacionaria: columna de fase inversa XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30 × 150 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25 % en agua, CH_3CN) para proporcionar el compuesto 434 (15 mg, 12 %). LCMS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{12}ClF_3N_8OS$ 504,1, m/z encontrada 505,1 $[M+H]^+$.

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 434 anterior, seleccionando y sustituyendo los reactivos, materiales de partida y métodos de purificación apropiados, y ajustando las temperaturas, los tiempos y otras variables o parámetros de reacción, según sea necesario o deseable, como lo reconocerán fácilmente los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 435

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-ciclopropiltieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 435**

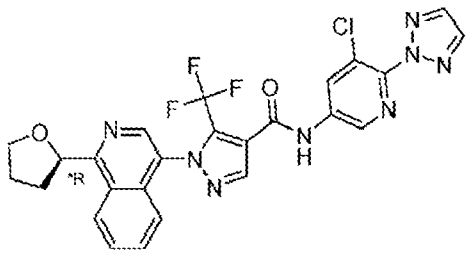


LCMS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{14}ClF_3N_8OS$ 530,1, m/z encontrada 531 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante separación de enantiómeros usando la SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Daicel AD 20 × 250 mm, fase móvil: CO_2, EtOH con trietilamina al 0,1 %). Las fracciones puras se recogieron, se concentraron y los residuos se agitaron en éter diisopropílico, el sólido se recogió mediante filtración y, a continuación, se secó para dar enantiómeros puros (los centros estéricos se asignan arbitrariamente).

Ejemplo 436

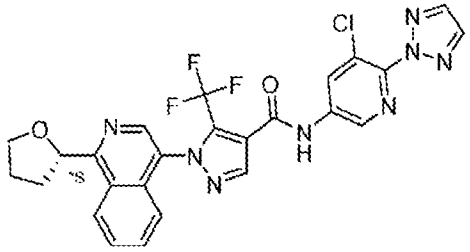
(*R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(tetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 436**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ 554,1, m/z encontrada 555,2 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,01-2,18 (m, 2 H), 2,31-2,43 (m, 1 H), 2,56-2,71 (m, 1 H), 3,60 (spt, *J*=6,0 Hz, 1 H), 3,89-4,05 (m, 2 H), 5,82 (t, *J*=6,9 Hz, 1 H), 7,26 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,83-7,89 (m, 1 H), 7,90-7,97 (m, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,61-8,66 (m, 2 H), 8,69 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 437

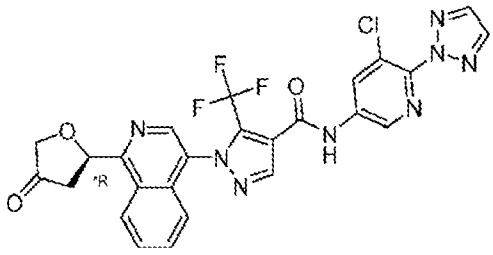
(*S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(tetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 437**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ 554,1, m/z encontrada 555,2 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,01-2,20 (m, 2 H), 2,31-2,42 (m, 1 H), 2,54-2,72 (m, 1 H), 3,55-3,68 (m, 1 H), 3,89-4,08 (m, 2 H), 5,82 (t, *J*=6,9 Hz, 1 H), 7,26 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,83-7,89 (m, 1 H), 7,90-7,98 (m, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 8,61-8,66 (m, 2 H), 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,87 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 438

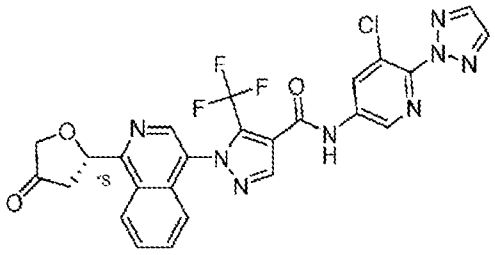
(*R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(4-oxotetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 438**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{16}ClF_3N_8O_3$ 568,1, m/z encontrada 569 $[M+H]^+$.

Ejemplo 439

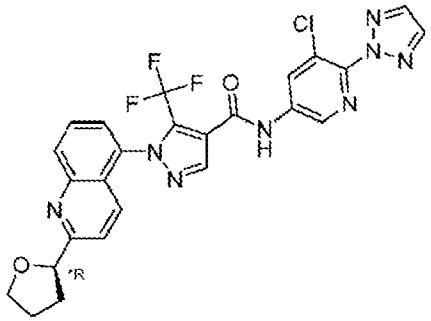
(*S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(4-oxotetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 439**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{16}ClF_3N_8O_3$ 568,1, m/z encontrada 569 $[M+H]^+$.

Ejemplo 440

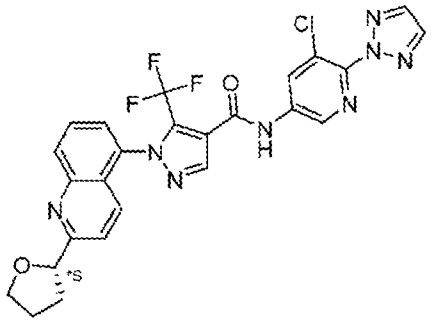
(*R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidrofuran-2-il)quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 440**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ 554,1, m/z encontrada 555,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 441

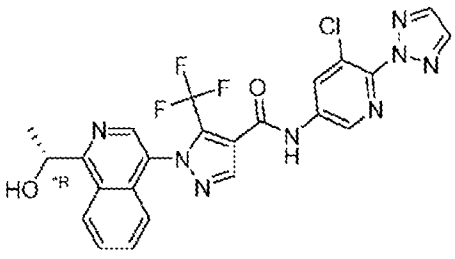
(*S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidrofuran-2-il)quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 441**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ 554,1, m/z encontrada 555,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 442

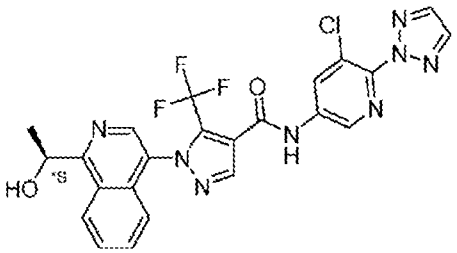
(*R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1-hidroxietil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, compuesto 442



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528,1, m/z encontrada 529,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 443

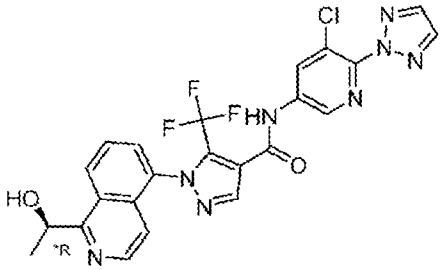
(*S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1-hidroxietil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, compuesto 443



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528,1, m/z encontrada 529,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 444

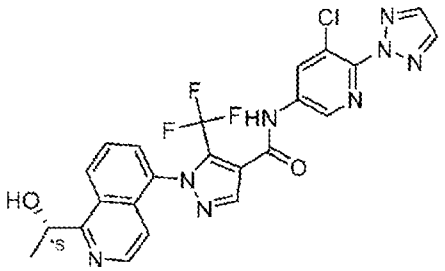
(*R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1-hidroxietil)isoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 444**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528,1, m/z encontrada 529 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d 6) δ ppm 1,62 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 5,52-5,74 (m, 2 H), 6,93 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H), 7,88 (m, *J*=8,5, 7,7 Hz, 1 H), 8,09 (d, *J*=6,9 Hz, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,53 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,88 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,18-11,52 (m, 1 H), 11,29 (s, 1 H).

Ejemplo 445

(*S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1-hidroxietil)isoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, **compuesto 445**



LCMS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528,1, m/z encontrada 529 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d 6) δ ppm 1,62 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 5,52-5,74 (m, 2 H), 6,93 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H), 7,88 (m, *J*=8,5, 7,7 Hz, 1 H), 8,09 (d, *J*=6,9 Hz, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,53 (d, *J*=6,1 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,88 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 11,18-11,52 (m, 1 H), 11,29 (s, 1 H).

Ejemplos biológicos

Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la morfología celular, la expresión de proteínas y/o la citotoxicidad, la actividad inhibidora de enzimas y/o las consecuencias funcionales posteriores del tratamiento de

células con compuestos de la invención. Pueden usarse ensayos *in vitro* alternativos o adicionales para cuantificar la capacidad del inhibidor para unirse a moléculas de proteína o ácido nucleico dentro de la célula.

La unión del inhibidor puede medirse radiomarcando el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/molécula diana y determinando la cantidad de radiomarcaje unido. Como alternativa o adicionalmente, la unión del inhibidor puede determinarse realizando un experimento de competición en donde se incuban nuevos inhibidores con proteínas purificadas o ácidos nucleicos unidos a radioligandos conocidos. Las condiciones detalladas de los sistemas a modo de ejemplo para analizar un compuesto de fórmula (I) de la presente invención como inhibidores de MALT1 se exponen en los siguientes ejemplos biológicos.

Dichos ensayos son a modo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance de la invención. El experto puede apreciar que se pueden realizar modificaciones en los ensayos convencionales para desarrollar ensayos equivalentes o de otro tipo que se pueden emplear para evaluar de manera comparable la actividad o caracterizar de otro modo compuestos y/o composiciones tal como se describe en el presente documento.

Ensayos in vitro

Ejemplo biológico 1

Ensayo bioquímico de proteasa MALT1

La actividad de la proteasa MALT1 se evaluó en un ensayo *in vitro* usando un tetrapéptido como sustrato y la proteína MALT1 de longitud completa (Strep-MALT1 (1-824)-His) purificada a partir de células de insectos infectadas con baculovirus. El tetrapéptido LRSR se acopla a AMC (7-amino-4-metilcumarina) y proporciona un sustrato fluorescente, extinguido para la proteasa MALT1 (SM Biochemicals). La escisión de AMC del resto de arginina produce un aumento de la fluorescencia de cumarina medida a 460 nm (excitación 355 nm). El tampón de ensayo final consistía en proteína FL MALT1 10 nM, Ac-LRSR-AMC 200 µM, Tris 50 mM pH 7,5, citrato 0,6 M, DTT 1 mM, EDTA 1 mM, BSA al 0,05 % y DMSO al 1,5 %. Se mancharon los compuestos de prueba a 50 nl en DMSO al 100 % por pocillo de una Proxiplate 384 negra (Perkin Elmer). Las concentraciones del compuesto de prueba variaron de 30 µM a 0,5 nM usando 11 etapas de dilución (1:3). Se midió la señal de fondo en los pocillos de control que contenían tampón de ensayo sin enzima que funciona como control bajo (LC). Se generaron valores altos de control (HC) usando la reacción con enzima pero sin tratamiento con compuesto. Los compuestos se preincubaron con la enzima MALT1 durante 50 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se añadió el sustrato y se midió la fluorescencia en Labsystems fluoroskan a una excitación de 355 nm y una emisión de 460 nm para determinar el tiempo 0. Posteriormente, la reacción se incubó durante 4 horas a temperatura ambiente y se midió la fluorescencia. Para los cálculos de CI_{50}, el punto de tiempo 0 se restó del punto de tiempo de 4 h para corregir cualquier posible autofluorescencia de los compuestos. La reacción enzimática fue lineal durante el período de incubación de 4 h. La caracterización del sustrato Ac-LRSR-AMC determinó la constante de Michaelis K_M a 200 µM. Los valores de la IC_{50} se calcularon mediante la siguiente fórmula (Z primo debe ser >0,5):

LC = mediana de los valores del control bajo

= control bajo: Reacción sin células

HC = mediana de los valores del control alto

= control alto: Reacción con células sin compuesto

% de efecto = 100-[(muestra-LC) / (HC-LC) x 100]

% de control = (muestra/HC) x 100

% de control mín. = (muestra-LC)/(HC-LC) x 100

Se ajustó una curva de ajuste óptimo mediante un método de mínimos cuadrados a la representación del % de control mín frente a la concentración de compuesto. A partir de esta, se puede obtener un valor de CI_{50} (concentración inhibitoria que provoca un 50 % de inhibición). También se obtuvo una estimación de la inclinación del gráfico en cuanto al coeficiente de Hill.

Cálculo de CI_{50}:

$$DATOS_i = LB + \frac{UB - LB}{1 + exp(HILL * (LCONC_i - IC50))} + \varepsilon_i$$

Con

UB = límite superior

LB = límite inferior

Se usa en "Adaptación de curva de respuesta a dosis de Lexis" Versión 1,0. Los datos resultantes se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2.

Núm. de compuesto	Actividad bioquímica de MALT1 (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)	Núm. de compuesto	Actividad bioquímica de MALT1 (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)
1	0,389	**227**	1,148
2	0,012	**228**	1,122
3	0,191	**229**	1,122
4	0,200	**230**	1,072
5	0,214	**231**	0,891
6	0,091	**232**	0,891
7	0,041	**233**	0,871
8	0,013	**234**	0,851
9	0,065	**235**	0,776
11	0,977	**236**	0,724
12	4,073	**237**	0,676
13	6,026	**238**	0,676
14	4,571	**239**	0,661
15	4,169	**240**	0,631
16	0,724	**241**	0,562
17	0,141	**242**	0,437
18	2,291	**243**	0,417
19	0,229	**244**	0,398
20	9,550	**245**	0,389
21	1,445	**246**	0,380
22	0,661	**247**	0,347
23	0,089	**248**	0,331
24	0,074	**249**	0,331
25	0,072	**250**	0,316
26	0,631	**251**	0,302
27	0,035	**252**	0,282
28	0,068	**253**	0,282
29	2,455	**254**	0,282
30	5,012	**255**	0,275
31	8,913	**256**	0,240
32	0,019	**257**	0,234
33	1,096	**258**	0,229
34	0,009	**259**	0,219
35	0,813	**260**	0,204

Núm. de compuesto	Actividad bioquímica de MALT1 (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)	Núm. de compuesto	Actividad bioquímica de MALT1 (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)
36	0,063	**261**	0,195
37	1,445	**262**	0,191
38	0,020	**263**	0,191
39	0,759	**264**	0,166
40	0,048	**265**	0,166
41	0,891	**266**	0,158
42	0,162	**267**	0,155
43	0,060	**268**	0,155
44	0,083	**269**	0,155
45	0,398	**270**	0,145
46	0,056	**271**	0,145
47	0,011	**272**	0,145
48	0,631	**273**	0,145
49	0,155	**274**	0,141
50	0,020	**275**	0,138
51	0,045	**276**	0,138
52	0,035	**277**	0,132
53	0,100	**278**	0,129
54	0,275	**279**	0,126
55	0,182	**280**	0,126
56	0,257	**281**	0,123
57	0,043	**282**	0,123
58	0,141	**283**	0,123
59	0,031	**284**	0,120
60	11,482	**285**	0,112
61	0,102	**286**	0,110
62	0,059	**287**	0,095
63	0,295	**288**	0,095
64	1,148	**289**	0,091
65	0,060	**290**	0,081
66	0,069	**291**	0,081
67	2,042	**292**	0,079
68	0,151	**293**	0,076
69	0,060	**294**	0,076
70	0,479	**295**	0,074
71	1,585	**296**	0,072
72	0,407	**297**	0,251
73	0,724	**298**	1,349
74	0,372	**299**	0,105
75	27,542	**300**	4,169

Núm. de compuesto	Actividad bioquímica de MALT1 (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)	Núm. de compuesto	Actividad bioquímica de MALT1 (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)
76	8,318	**301**	0,141
77	0,417	**302**	0,054
78	0,055	**303**	0,282
79	0,098	**304**	0,062
80	0,724	**305**	0,062
81	0,123	**306**	0,058
82	0,676	**307**	0,058
83	0,034	**308**	0,058
84	0,214	**309**	0,055
85	0,132	**310**	0,052
86	0,071	**311**	0,050
87	0,141	**312**	0,049
88	0,107	**313**	0,043
89	0,041	**314**	0,039
90	0,021	**315**	0,033
91	0,015	**316**	0,037
92	0,019	**317**	0,065
93	0,060	**318**	0,083
94	0,019	**319**	0,107
95	0,117	**320**	0,069
96	0,759	**321**	0,021
97	0,209	**322**	0,214
98	0,200	**323**	0,174
99	0,011	**324**	0,117
100	0,037	**325**	0,055
101	2,692	**326**	0,045
102	0,042	**327**	0,079
103	1,514	**328**	2,570
104	0,204	**329**	0,661
105	0,058	**330**	0,646
106	0,447	**331**	0,501
107	1,288	**332**	0,417
108	0,023	**333**	0,245
109	0,010	**334**	0,417
110	0,019	**335**	0,174
111	0,010	**336**	0,214
112	0,017	**337**	0,141
113	0,011	**338**	0,058
114	0,011	**339**	0,117
115	0,012	**340**	0,209

Núm. de compuesto	Actividad bioquímica de MALT1 (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)	Núm. de compuesto	Actividad bioquímica de MALT1 (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)
116	0,015	**341**	0,025
117	0,013	**342**	0,115
118	0,015	**343**	0,020
119	0,013	**344**	1,230
120	0,030	**345**	0,093
121	0,022	**346**	0,275
122	0,013	**347**	0,933
123	0,013	**348**	0,195
124	0,020	**349**	13,490
125	0,013	**350**	1,259
126	0,015	**351**	0,068
127	0,015	**352**	0,044
128	0,016	**353**	0,115
129	0,016	**354**	0,052
130	0,017	**355**	0,010
131	0,017	**356**	0,123
132	0,019	**357**	0,977
133	0,019	**358**	0,019
134	0,020	**359**	0,028
135	0,021	**360**	2,692
136	0,021	**361**	12,303
137	0,023	**362**	0,138
138	0,023	**363**	26,303
139	0,023	**364**	0,098
140	0,024	**365**	0,060
141	0,025	**366**	8,913
142	0,026	**367**	0,110
143	0,026	**368**	0,331
144	0,028	**369**	0,155
145	0,028	**370**	0,107
146	0,032	**371**	0,069
147	0,030	**372**	1,995
148	0,032	**373**	0,138
149	0,029	**374**	0,087
150	0,008	**375**	0,355
151	0,214	**376**	0,024
152	0,018	**377**	0,457
153	0,012	**378**	0,447
154	0,019	**379**	0,501
155	0,019	**380**	0,447

Núm. de compuesto	Actividad bioquímica de MALT1 (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)	Núm. de compuesto	Actividad bioquímica de MALT1 (Ac-LRSR-amc) IC50 (μM)
156	0,022	**381**	4,898
157	0,023	**382**	0,331
158	0,074	**383**	10,000
159	0,105	**384**	5,888
160	0,389	**385**	0,054
161	0,282	**386**	0,107
162	0,363	**387**	0,030
163	0,224	**388**	1,995
164	0,282	**389**	0,186
165	0,245	**390**	0,102
166	0,229	**391**	0,007
167	0,110	**392**	0,026
168	0,107	**393**	0,012
169	0,072	**394**	0,095
170	0,135	**395**	3,467
171	0,071	**396**	0,447
172	0,069	**397**	0,214
173	0,059	**398**	0,060
174	0,059	**399**	0,316
175	0,047	**400**	0,209
176	0,045	**401**	0,056
177	0,044	**402**	0,178
178	0,042	**403**	0,871
179	0,042	**404**	0,091
180	0,026	**405**	0,044
181	0,038	**406**	0,076
182	0,035	**407**	0,021
183	0,035	**408**	0,112
184	0,032	**409**	2,291
185	0,018	**410**	0,071
186	0,380	**411**	0,033
187	0,178	**412**	0,022
188	0,115	**413**	0,288
189	0,078	**414**	0,019
190	0,170	**415**	0,054
191	0,036	**416**	2,570
192	0,025	**417**	0,174
193	0,041	**418**	0,550
194	0,076	**419**	0,015
195	0,324	**420**	0,010

Núm. de compuesto	Actividad bioquímica de MALT1 (Ac-LRSR-amc) IC50 (µM)	Núm. de compuesto	Actividad bioquímica de MALT1 (Ac-LRSR-amc) IC50 (µM)
196	3,162	**421**	0,020
197	0,015	**422**	0,011
198	0,026	**423**	0,054
199	0,110	**424**	0,072
200	0,040	**425**	0,389
201	0,028	**426**	0,013
202	0,051	**427**	0,009
203	0,162	**428**	0,011
204	0,035	**429**	0,030
205	0,195	**430**	0,013
206	1,738	**431**	0,017
207	0,331	**432**	0,098
208	0,316	**433**	0,170
209	0,224	**434**	0,214
210	0,072	**435**	0,170
211	0,035	**436**	1,318
212	10,965	**437**	1,778
213	10,000	**438**	0,071
214	6,026	**439**	0,178
215	5,754	**440**	1,585
216	5,370	**441**	0,977
217	4,898	**442**	0,062
218	3,467	**443**	0,013
219	2,692	**444**	0,058
220	2,138	**445**	0,079
221	2,042	**446**	0,032
222	1,698	**447**	0,447
223	1,698	**448**	1,288
224	1,660	**449**	0,023
225	1,230	**450**	0,010
226	1,202		

Ejemplo biológico 2

Producción de IL2 inducida por PMA en células Jurkat

Las células Jurkat se mantuvieron en medio RPMI 1640 completo que contenía suero bovino fetal al 10 %, 10 mM de HEPES, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina. Antes del ensayo, los compuestos se hicieron diluciones en serie de 2 a 4 veces en DMSO. Se diluyó, además, un volumen de 10 µl de compuesto diluido en DMSO en cada pocillo en 240 µl de RPMI1640 medio completo. Las células Jurkat se cosecharon por centrifugación a 1200 RPM durante 5 minutos, se lavaron una vez con medio RPMI 1640 y se suspendieron en medio RPMI 1640 completo fresco a una concentración de 1,25 x 10^6 célula/ml. Un volumen de 160 ul de células Jurkat (2 x 10^5 células) se sembraron en cada pocillo de placas de fondo de placa de 96 pocillos. Se añadió un volumen de 20 ul de compuesto diluido en RMPI 1640 en medio completo a cada pocillo y se incubó con células Jurkat durante 30 min a 37 ℃ en una incubadora de CO_2 al 5 %. Se añadieron a cada pocillo un volumen 20 µl de PMA/Ionomicina diluido (81 nM/1,3 uM

respectivamente, ebioscience, número de catálogo 00-4970-93) en RMPI 1640. Después de la incubación a 37 °C en incubadora de CO_2 al 5 % durante 20 h, se recogieron los sobrenadantes. La concentración de IL-2 se evaluó mediante ELISA (IL2 Duoset, R&D Systems, número de catálogo DY202). La intensidad colorimétrica a 450 nm se leyó mediante el lector de placas Spectramax y se analizó con el software Softmax Pro. La viabilidad celular se evaluó mediante el kit Cell Titer Glo (Promega, número de catálogo G7571) utilizando el lector de luminiscencia Victor (Victor 3V 4202938 de Perkin Elmer). Los datos resultantes se muestran en la Tabla 3.

Ejemplo biológico 3

Ensayo de mesoescala de IL6/IL10 humana

La señalización de NF_KB regula la secreción de múltiples citocinas, que incluye IL6 e IL10. Se midió la secreción de las citocinas IL6 e IL10 por células TMD8 o OCI-LY3 ABC-DLBCL usando un ensayo de mesoescala. La inhibición de la señalización de NF_KB por inhibidores de MALT1 o BTK produce una disminución de la secreción de IL6/10.

Se propagaron las células TMD8 u OCI-LY3 en el medio RPMI-1640 (Sigma Aldrich) suplementado con suero bovino fetal al 10 % (HyClone), piruvato de sodio 1 mM (Invitrogen), L-glutamina 2 mM (Sigma Aldrich) y PenStrep al 1 % (Sigma Aldrich). El número de pases celulares no debe exceder los 30. Las células deben mantenerse entre 0,5 y 2,5 millones de células por ml durante el cultivo y las células deben complementarse cada 2-3 días con beta-mercaptoetanol 50 µM recién preparado. No se usó beta-mercaptoetanol durante el ensayo de mesoescala.

Para el ensayo de mesoescala, se sembraron 100.000 células TMD8 u OCI-LY3 por pocillo en placas de 96 pocillos de color negro con fondo transparente (Corning n.º 3904) y se añadieron los compuestos de prueba en 9 etapas de dilución (1:2) que varían de 15 µM a 58,6 nM (concentración de DMSO final del 0,3 %). Se usaron pocillos de control de DMSO para determinar la señal máxima (Control alto (HC)). El tratamiento con el inhibidor de BTK RN486 en un intervalo de dosis de 30 nM a 131 pM (9 diluciones de 1: 2) sirvió como control positivo para la inhibición de la vía NF_KB y se usó para determinar la inhibición máxima (Control Bajo (LC)). Se incubaron los compuestos durante 24 h a 37 °C y CO_2 al 5 % (volumen del ensayo es de 150 µl). Tras 24 h de incubación, se transfirieron 50 µl del sobrenadante a una placa MSD (kit V-Plex Proinflammation Panel 1 (humano), Mesoscale (MSD)) y se incubaron durante 2 h con agitación vigorosa (600 rpm) a temperatura ambiente. Después de la incubación, se lavaron las placas 3 veces con PBS + Tween-20 al 0,05 % y se añadieron por pocillo 25 µl de solución de anticuerpo de detección (anticuerpos IL6 e IL10 en el diluyente 3 (MSD)) seguido de 2 h de incubación con agitación vigorosa (600 rpm) a temperatura ambiente. Después de 3 lavados con PBS + Tween-20 al 0,05 %, se incubaron las placas con 150 µl de tampón de lectura T x2, y se leyeron en el generador de imágenes SECTOR. Los datos resultantes se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3.

Núm. de compuesto	Ensayo de mesoescala de IL6 humana (TMD-8) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL10 humana (TMD-8) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL6 humana (OCI-LY3) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL10 humana (OCI-LY3) IC50 (µM)	IL-2 prod h Jurkat PMA IC50 (µM)
1					0,31
2	0,052	0,028			0,059
3	0,219	0,138			0,16
4	0,339	0,214			0,36
5	0,282				0,14
6	0,112				0,023
7	0,166				0,13
8	0,032				0,0052
9	0,195				0,039
11	~13,5				0,68
16	1,479				
17	0,794				0,17
19	1,950				0,41
21	>15				
22	>15				1,86

Núm. de compuesto	Ensayo de mesoescala de IL6 humana (TMD-8) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL10 humana (TMD-8) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL6 humana (OCI-LY3) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL10 humana (OCI-LY3) IC50 (µM)	IL-2 prod h Jurkat PMA IC50 (µM)
23	0,107				0,81
24	0,093	0,129			0,74
25	0,174				0,21
26	0,575				0,79
27	0,105				
28	0,141				0,2
32	0,017	0,014			0,002
33	7,413	1,047			
34	~0,011	0,007			0,016
35	6,026	2,884			3,24
36	0,135	0,141			0,27
38	0,046	0,014			0,021
39	1,950	0,955			1,97
40	0,030	0,035			0,095
41	~2,09	0,851			0,30
42	0,117	~0,11			0,011
43	0,102	0,081			0,054
45	0,355	0,204			0,073
46	~0,046	0,032			0,022
47	~0,048	~0,01			0,009
48	~0,83	~2,14			0,45
49	~0,083	0,076			0,018
50	0,107	0,047			0,031
51	0,062	0,126			0,096
52	0,079	0,091			0,13
53	0,200	0,240			0,38
54	0,110	0,269			0,37
55	~0,093	0,195			0,13
56	0,490	0,275			
57	0,081	0,085			
58	0,331	0,288			
59	0,068	0,074			
61	0,263	0,224			
62	0,112	0,085			
63	2,042	1,445			
65	0,282	0,120			
66	0,331	0,132			
68	0,417	0,257			
69	0,058	0,063			

Núm. de compuesto	Ensayo de mesoescala de IL6 humana (TMD-8) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL10 humana (TMD-8) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL6 humana (OCI-LY3) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL10 humana (OCI-LY3) IC50 (µM)	IL-2 prod h Jurkat PMA IC50 (µM)
70	1,096	0,891			
72	0,851	1,380			
73	0,417	0,339			
74	1,380	1,380			
78	0,081	0,112			
79	~0,34	0,251			
81	0,135	0,138			
82	0,240	0,295			
83	0,032	0,043			
84	0,148	0,355			
85	0,095	0,120			
86	0,037	0,148			
87	0,251	0,324			
88	0,331	0,209			
89	0,074	0,095			
90	0,098	0,135			
91	0,151	0,155			
92	0,102	0,132			
93	0,447	0,501			
94	0,089	0,105			
95	0,646	0,302			
96	1,047	0,676			
97	0,575	0,257			
98	0,468	0,417			
99	0,068	0,047			
100	0,251	0,155			
102	0,110	0,186			
103	>15	>15			
104	>15	>15			
105	0,851	0,813			
106	1,259	0,617			
107	3,467	1,175			
108	>0,302	>0,302			
109			0,028	0,031	
110			0,025	0,024	
111			0,107	0,089	
112			0,115	0,098	
113			0,170	0,079	
114			0,034	0,029	

Núm. de compuesto	Ensayo de mesoescala de IL6 humana (TMD-8) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL10 humana (TMD-8) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL6 humana (OCI-LY3) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL10 humana (OCI-LY3) IC50 (µM)	IL-2 prod h Jurkat PMA IC50 (µM)
115	0,054	0,046	0,013	0,010	
116	0,013	0,025	0,018	0,018	
117			0,012	0,012	
118			0,017	0,012	
119			0,072	0,040	
120	0,102	0,085			
121			0,058	0,050	
122			0,052	0,056	
123	0,389	0,182			
124	0,021	0,015			
125			0,046	0,024	
126	0,021	0,043			
127			0,029	0,026	
128	0,095	0,105	0,027	0,036	
129	0,120	0,123	0,018	0,014	
130	0,214	0,166			
131	0,056	0,021			
132			0,141	0,095	
133	0,126	0,054			
134	0,058	0,046			
135			0,098	0,083	
136	0,045	0,031			
137	0,170	0,200	0,026	0,017	
138	0,245	0,126			
139			0,050	0,036	
140	0,072	0,028			
141	0,051	0,039			
142	0,107	0,017			
143	0,098	0,056			
144	0,052	0,049			
145	0,126	0,047			
146	0,331	0,132			
147	0,200	0,085			
148	0,105	0,112			
149	0,912	2,630			
150	0,457	0,178			
151	0,224	0,200			
152	0,110	0,100	0,034	0,040	
153	0,141	0,162	0,054	0,081	

Núm. de compuesto	Ensayo de mesoescala de IL6 humana (TMD-8) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL10 humana (TMD-8) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL6 humana (OCI-LY3) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL10 humana (OCI-LY3) IC50 (µM)	IL-2 prod h Jurkat PMA IC50 (µM)
154			0,098	0,095	
155			0,093	0,068	
156	2,512	2,344			
157			1,778	0,912	
158	>1,514	0,380			
159	>15,136	0,955			
160	0,095	0,093			
161	>15,136	>15,136			
162			0,437	0,309	
163			0,095	0,071	
164			1,660		
165			0,447	0,339	
166			0,457	0,479	
167			0,191	0,174	
168			0,123	0,044	
169			0,166	0,182	
170	0,339	0,112			
171	0,091	0,060			
172			0,204	0,158	
173	0,550	0,240			
174			0,251	0,112	
175	>3,02	0,204			
176			0,117	0,095	
177	0,933	0,363			
178			0,589	0,427	
179			0,288	0,174	
180			0,079	0,081	
181			0,141	0,110	
182	7,586	2,512			
183	6,607	2,138			
184	4,266	1,000			
185	0,186	0,162			
186			1,122	0,891	
187			0,162	0,112	
188	0,046	0,050			
189	0,107	0,063	0,039	0,027	
190			0,186	0,093	
191			0,022	0,013	
192			0,046	0,042	

Núm. de compuesto	Ensayo de mesoescala de IL6 humana (TMD-8) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL10 humana (TMD-8) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL6 humana (OCI-LY3) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL10 humana (OCI-LY3) IC50 (µM)	IL-2 prod h Jurkat PMA IC50 (µM)
193			0,117	0,079	
194	0,078	0,098	0,100	0,068	
195			0,107	0,071	
196			0,083	0,041	
197			0,123	0,085	
198			0,115	0,091	
199			0,295		
200			0,380	0,282	
201			0,117	0,120	
202	5,012	2,951			
203	5,623	2,692			
204	0,525	1,148			
205	>15,136	1,905			
206	6,166	3,890			
207			0,525	0,513	
208	>15,136	8,710			
209	1,479	1,122			
210			0,417	0,380	
211	1,660	2,291			
212	1,023	0,513			
213	>15,136	>15,136			
214	2,042	2,239			
215	12,303	2,089			
216	0,912	0,339			
217	0,537	0,269			
218	0,174	0,087			
219			0,102	0,126	
220	0,851	0,468			
221	0,331	0,331			
222	3,311	0,575			
223	0,759	1,175			
224	0,575	0,832			
225	0,407	0,794			
226	0,257	0,093			
227	6,457	0,550			
228	0,692	0,813			
229	0,912	0,331			
230	1,413	0,759			
231	0,724	0,851			

Núm. de compuesto	Ensayo de mesoescala de IL6 humana (TMD-8) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL10 humana (TMD-8) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL6 humana (OCI-LY3) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL10 humana (OCI-LY3) IC50 (µM)	IL-2 prod h Jurkat PMA IC50 (µM)
232			0,145	0,182	
233			0,331	0,240	
234	0,263	0,141			
235	0,708	1,122			
236	1,380	0,427	0,380	0,309	
237	0,275	0,182			
238	0,032	0,050	0,044	0,035	
239	0,324	0,562			
240	0,398	0,135			
241	0,049	0,069	0,051	0,037	
242			0,065	0,054	
243	0,363	0,339	0,120	0,129	
244	0,741	0,245	0,174	0,155	
245	0,708	0,141			
246			0,135	0,063	
247	>1,5136	1,778			
248	1,514	0,468			
249	0,148	0,148			
250			0,269	0,407	
251			2,188	2,239	
252			0,158	0,123	
253			>15,136	12,589	
254			0,081	0,079	
255			0,059	0,041	
256			0,257	0,240	
257	> 3,2	0,646			
258	0,589	0,316			
259			0,145	0,151	
260	>3,02	>3,02	>3,02	>3,02	
261	0,794	0,479			
262			0,182	0,129	
263	>0,302	>0,302			
264	0,123	0,036			
265	>1,5136	0,120			
266			0,186	0,178	
267	0,035	0,056			
268	0,158	0,229	0,095	0,063	
269			0,083	0,085	
270			0,170	0,098	

Núm. de compuesto	Ensayo de mesoescala de IL6 humana (TMD-8) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL10 humana (TMD-8) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL6 humana (OCI-LY3) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL10 humana (OCI-LY3) IC50 (µM)	IL-2 prod h Jurkat PMA IC50 (µM)
271			0,112	0,095	
272			0,126	0,087	
273			0,085	0,066	
274			2,754	3,162	
275			0,240	0,234	
276			0,186	0,117	
277	0,170	0,095	0,089	0,087	
278			0,141	0,219	
279	3,715	2,754			
280	5,495	2,399			
281	2,570	3,020			
282			0,741	0,417	
283			0,851	0,550	
284			0,589	0,724	
285			0,229	0,204	
286			0,200	0,200	
287			0,229	0,234	
288			0,251	0,091	
289			0,132	0,123	
290			0,186	0,110	
291			0,110	0,100	
292			0,151	0,115	
293			0,447	0,251	
294			1,585	0,871	
295			1,259	0,724	
296			0,182	0,069	
297			0,135	0,115	
298			0,050	0,025	
299			0,537	0,309	
300			0,525	0,339	
301			0,501	0,417	
302			0,102	0,059	
303	0,234	0,174	0,251	0,275	
304	3,311	3,236			
305	>15,136	7,943			
306	>3,02	>3,02	>3,02	2,630	
307			0,447	0,427	
308			0,219	0,166	
309			0,151	0,117	

Núm. de compuesto	Ensayo de mesoescala de IL6 humana (TMD-8) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL10 humana (TMD-8) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL6 humana (OCI-LY3) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL10 humana (OCI-LY3) IC50 (µM)	IL-2 prod h Jurkat PMA IC50 (µM)
310			0,646	0,490	
311			0,034	0,037	
312	8,318	2,455			
313	7,244	4,169			
314			1,023	0,692	
315	0,447	0,339	0,095	0,132	
316			0,251	0,182	
317			0,072	0,066	
318			0,162	0,138	
319			0,020	0,018	
320			0,182	0,093	
321			0,066	0,049	
322	0,562	0,708	0,148	0,135	
323			0,195	0,141	
324			0,040	0,016	
325			0,646	0,794	
326			0,105	0,089	
327			0,129	0,100	
328			0,741	0,589	
329	1,660	1,445			
330			0,021	0,025	
331			0,309	0,339	
332			0,048	0,044	
333			0,155	0,123	
334			0,186	0,251	
335			0,132	0,060	
336			0,209	0,117	
337			0,209	0,182	
338			0,045	0,031	
339			0,107	0,087	
340			0,295	0,229	
341			0,479	0,389	
342			0,162	0,132	
343			0,069	0,037	
344			0,052	0,052	
345			0,079	0,058	
346			0,457	0,224	
347			0,043	0,031	
348			0,100	0,068	

Núm. de compuesto	Ensayo de mesoescala de IL6 humana (TMD-8) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL10 humana (TMD-8) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL6 humana (OCI-LY3) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL10 humana (OCI-LY3) IC50 (µM)	IL-2 prod h Jurkat PMA IC50 (µM)
349			0,079	0,060	
350			0,204	0,182	
351			0,078	0,046	
352			0,129	0,087	
353			0,692	0,537	
354			0,457	0,437	
355			0,912	0,407	
356			0,295	0,209	
357			0,015	0,015	
358			0,123	0,126	
359			0,098	0,091	
360			0,020	0,020	
361	1,259	0,617			
362	3,467	1,175			
363	>0,302	>0,302			
364			0,028	0,031	
365			0,025	0,024	
366			0,107	0,089	
367			0,115	0,098	
368			0,170	0,079	
369			0,034	0,029	
370	0,054	0,046	0,013	0,010	
371	0,013	0,025	0,018	0,018	
372			0,012	0,012	
373			0,017	0,012	
374			0,072	0,040	
375	0,102	0,085			
376			0,058	0,050	
377			0,052	0,056	
378	0,389	0,182			
379	0,021	0,015			
380			0,046	0,024	
381	0,021	0,043			
382			0,029	0,026	
383	0,095	0,105	0,027	0,036	
384	0,120	0,123	0,018	0,014	
385	0,214	0,166			
386	0,056	0,021			
387			0,141	0,095	

Núm. de compuesto	Ensayo de mesoescala de IL6 humana (TMD-8) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL10 humana (TMD-8) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL6 humana (OCI-LY3) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL10 humana (OCI-LY3) IC50 (µM)	IL-2 prod h Jurkat PMA IC50 (µM)
388	0,126	0,054			
389	0,058	0,046			
390			0,098	0,083	
391	0,045	0,031			
392	0,170	0,200	0,026	0,017	
393	0,245	0,126			
394			0,050	0,036	
395	0,072	0,028			
396	0,051	0,039			
397	0,107	0,017			
398	0,098	0,056			
399	0,052	0,049			
400	0,126	0,047			
401	0,331	0,132			
402	0,200	0,085			
403	0,105	0,112			
404	0,912	2,630			
405	0,457	0,178			
406	0,224	0,200			
407	0,110	0,100	0,034	0,040	
408	0,141	0,162	0,054	0,081	
409			0,098	0,095	
410			0,093	0,068	
411	2,512	2,344			
412			1,778	0,912	
413	>1,514	0,380			
414	>15,136	0,955			
415	0,095	0,093			
416	>15,136	>15,136			
417			0,437	0,309	
418			0,095	0,071	
419			1,660		
420			0,447	0,339	
421			0,457	0,479	
422			0,191	0,174	
423			0,123	0,044	
424			0,166	0,182	
425	0,339	0,112			
426	0,091	0,060			

Núm. de compuesto	Ensayo de mesoescala de IL6 humana (TMD-8) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL10 humana (TMD-8) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL6 humana (OCI-LY3) IC50 (µM)	Ensayo de mesoescala de IL10 humana (OCI-LY3) IC50 (µM)	IL-2 prod h Jurkat PMA IC50 (µM)
427			0,204	0,158	
428	0,550	0,240			
429			0,251	0,112	
430	>3,02	0,204			
431			0,117	0,095	
432	0,933	0,363			
433			0,589	0,427	
434			0,288	0,174	
435			0,079	0,081	
436			0,141	0,110	
437	7,586	2,512			
438	6,607	2,138			
439	4,266	1,000			
440	0,186	0,162			
441			1,122	0,891	
442			0,162	0,112	
443	0,046	0,050			
444	0,107	0,063	0,039	0,027	
445			0,186	0,093	
446			0,022	0,013	
447			0,046	0,042	
448			0,117	0,079	
449	0,078	0,098	0,100	0,068	
450			0,107	0,071	

Ejemplo biológico 4

Ensayos de proliferación

Para evaluar los efectos antiproliferativos, se sometieron a prueba compuestos de prueba del inhibidor de MALT1 en ensayos de proliferación de 4 días utilizando tres líneas celulares de DLBCL diferentes. Dos líneas celulares ABC-DLBCL con mutaciones activadoras en la ruta NF_KB clásica se evaluaron (OCI-Ly3 (mutaciones CARD11, MYD88 y A20), TMD8 (mutaciones CD79B y MYD88), que generalmente son sensibles a la inhibición de la ruta NF_KB. Una línea celular GCB-DLBCL (OCI-Ly7), que no ha demostrado tener señalización de NF_K activa, sirvió como control negativo para excluir los compuestos con efectos citotóxicos generales.

Se propagaron las células OCI-Ly3 en el medio RPMI-1640 (Sigma Aldrich) suplementado con suero bovino fetal al 10 % (HyClone), L-glutamina 2 mM (Sigma Aldrich) y PenStrep al 1 % (Sigma Aldrich). Se propagaron las células TMD8 en RPMI-1640 (Sigma Aldrich) complementado con suero bovino fetal al 10 % (HyClone), piruvato de sodio 1 mM (Invitrogen), L-glutamina 2 mM (Sigma Aldrich) y PenStrep al 1 % (Sigma Aldrich). Las células deben mantenerse entre 0,5 y 2,5 millones de células por ml durante el cultivo y las células deben complementarse cada 2-3 días con beta-mercaptoetanol 50 µM recién preparado. No se usa beta-mercaptoetanol durante el ensayo de proliferación. Se propagaron células OCI-Ly7 en IMDM (ThermoFisher) complementado con suero bovino fetal al 10 % (HyClone), L-glutamina 2 mM (Sigma Aldrich) y 50 pg/ml de gentamicina. El número de pases celulares no debe superar 30 (para OCI-Ly3, se utilizaron células con un número de pases inferior a 10).

Para evaluar los efectos antiproliferativos, se colocaron 400 nl de los compuestos de prueba por pocillo de placas de 96 pocillos (Costar, número de catálogo 3904). Se sembraron 10 000 células TMD8, 10 000 de OCI-Ly3 o 2000 de OCI-Ly7 en 100 µl de medio por pocillo y se incubaron durante 4 días a 37 °C y con CO_2 al 5 %. Los números de siembra celular se eligieron en base a las curvas de crecimiento para asegurar el crecimiento celular lineal. Después de 4 días de incubación, se añadieron 50 µl de reactivo CellTiterGlo (Promega) en cada pocillo y se midió la luminiscencia en el lector de placas Envision después de 10 minutos de incubación a temperatura ambiente. Los valores de IC_{50} se calcularon mediante la siguiente fórmula (Z prima debe ser >0,5):

LC = mediana de los valores del control bajo

= control bajo: Reacción sin células

HC = mediana de los valores del control alto

= control alto: Reacción con células sin compuesto

% de efecto = 100-(muestra-LC) / (HC-LC) x 100

% de control = (muestra/HC) x 100

% de control mín. = (muestra-LC)/(HC-LC) x 100

Se ajustó una curva de ajuste óptimo mediante un método de mínimos cuadrados a la representación del % de control frente a la concentración de compuesto. A partir de esta, se puede obtener un valor de IC50 (concentración inhibitoria que provoca un 50 % de citotoxicidad). También se obtuvo una estimación de la inclinación del gráfico en cuanto al coeficiente de Hill.

Cálculo de CI_{50}:

$$DATOS_i = LB + \frac{UB - LB}{1 + exp(HILL*(LCONC_i - IC50))} + \varepsilon_i$$

Con

UB = límite superior

LB = límite inferior

Los datos resultantes se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4.

Núm. de compuesto	Antiproliferación: OCI-LY-3 IC50 (µM)	Antiproliferación: TMD-8 IC50 (µM)
2	0,42	13,80
3	~2,88	9,55
4	~0,50	~15,85
5	~0,78	>20
6	0,62	9,33
7	0,43	~14,13
8	0,11	~7,59
9	~2.40	10,72
11	~9,55	12,59
16	0,58	10,72
17	~4,37	9,33
19	1,10	>20
21	~12,88	>20

Núm. de compuesto	Antiproliferación: OCI-LY-3 IC50 (μM)	Antiproliferación: TMD-8 IC50 (μM)
22	~0,31	16,98
23	3,39	8,32
24	~1,95	~10
25	3,31	~14,13
26	4,79	8,71
27	1,95	13,80
28	1,51	6,61
32	0,11	4,90
33	>20	>20
34	~0.22	12,02
35	10,72	10,96
36	1,91	7,94
38	1,15	3,80
39	~1,12	14,45
40	0,15	6,17
41	1,58	>20
42	0,56	6,17
43	~0,26	4,68
45	0,34	~9,33
46	0,63	9,33
47	~0,19	8,13
48	0,30	16,22
49	0,41	5,01
50	0,09	7,08
51	0,20	~6,61
52	0,21	5,01
53	1,07	~13,49
54	0,46	8,71
55	0,54	5,25
56	0,54	>20
57	0,22	~8,91
58	0,50	4,47
59	0,14	6,76
61	1,26	~14.12
62	0,23	10,00
63	~1,15	>7,94
65	0,26	10,23
66	0,81	~8,71
68	0,37	~19,05
69	0,43	~16,22

Núm. de compuesto	Antiproliferación: OCI-LY-3 IC50 (μM)	Antiproliferación: TMD-8 IC50 (μM)
70	~1.35	~13,81
72	1,66	>20
73	1,95	~11,48
74	2,45	>20
78	~0,49	7,59
79	~2,34	8,32
81	~1,35	11,48
82	~1,58	6,31
83	0,51	~8,32
84	1,7	>20
85	1,66	>20
86	0,78	~11,22
87	1,7	~13,80
88	1,35	12,02
89	0,74	>20
90	0,52	~3,89
95	3,8	~7,94
96	7,08	~15,49
97	3,47	~5,89
98	5,75	~10,96
99	0,65	~3,24
100	1,95	~5,25
108	1,122	1,660
109	>19,953	>19,953
110	0,220	1,445
111	0,284	3,311
112	0,966	6,310
113	0,912	13,804
114	0,193	2,692
115	1,212	19,953
116	0,344	6,918
117	0,211	1,585
118	0,158	0,832
119	0,193	0,355
120	0,325	1,950
121	0,692	1,905
122	0,132	0,162
123	0,395	0,501
124	0,593	0,977
125	0,285	1,023

Núm. de compuesto	Antiproliferación: OCI-LY-3 IC50 (μM)	Antiproliferación: TMD-8 IC50 (μM)
126	0,135	0,794
127	0,432	11,220
128	0,188	
129	0,179	2,455
130	0,417	3,467
131	0,265	2,630
132	0,571	7,762
133	0,273	3,311
134	1,015	19,953
135	1,308	3,090
136	0,414	2,291
137	0,819	2,399
138	0,447	2,512
139	0,275	1,413
140	1,166	5,370
141	0,505	6,026
142	0,380	0,832
143	0,423	9,550
144	0,482	2,570
145	0,626	4,571
146	0,337	1,023
147	0,966	11,482
148	0,692	3,802
149	0,759	4,365
150	0,282	>7,943
152	0,411	3,802
153	0,265	3,802
154	0,395	2,239
155	0,302	1,380
156	0,776	5,248
157	1,269	7,079
158	0,567	4,571
167	1,023	4,571
169	1,751	8,913
172	0,504	4,786
173	1,728	2,692
174	0,804	1,698
175	1,084	1,230
176	1,594	>19,953
177	1,711	6,607

Núm. de compuesto	Antiproliferación: OCI-LY-3 IC50 (μM)	Antiproliferación: TMD-8 IC50 (μM)
178	2,802	>19,953
179	0,763	1,950
181	1,496	>7,943
182	3,144	5,248
183	3,569	>19,953
184	0,585	6,026
191	0,866	0,912
192	0,593	4,571
193	0,521	3,631
197	0,295	7,413
198	0,641	3,020
200	1,388	7,413
201	0,782	3,631
202	1,357	2,344
204	1,718	5,888
221	0,912	2,570
302	0,692	0,955
306	0,540	1,514
308	0,617	4,571
310	1,269	
311	2,317	3,548
312	0,516	0,501
313	0,939	7,943
314	0,631	1,862
315	1,084	6,761
316	1,454	3,090
326	0,881	3,236
338	1,148	1,445
376	1,072	1,445
385	0,837	1,514
387	0,692	2,188
391	0,505	0,676
405	0,513	4,365
411	0,486	0,871
418	0,464	3,631
419	1,116	5,754
425	0,905	10,965
446	1,065	>19,953
447	0,313	2,188
448	0,550	5,623

Núm. de compuesto	Antiproliferación: OCI-LY-3 IC50 (μM)	Antiproliferación: TMD-8 IC50 (μM)
450	0,295	2,818

Ejemplo biológico 5

Estudios de eficacia tumoral

Las células tumorales del linfoma difuso de células B grandes OCI-Ly3 (DSMZ, número de catálogo ACC 761), se pueden mantener in vitro en un medio RPMI complementado con suero bovino fetal inactivado por calor (10 % v/v) y L-Glutamina 2 mM 200 mM a 37 ºC en una atmósfera de CO_2 al 5 % en aire. Las células pueden subcultivarse rutinariamente una vez por semana. Las células que crecen en una fase de crecimiento exponencial pueden cosecharse y contarse, y la suspensión celular se diluye 1:1 en Matrigel™ (Factor de crecimiento de la membrana basal de la matriz reducido de Corning Matrigel™) para la inoculación de células tumorales.

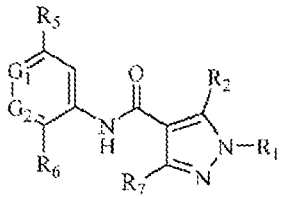
Se pueden inocular ratones NSG machos (*NOD.Cg-Prkdc^{scid}Il2rg^{tm1Wjl}*/SzJ) por vía subcutánea con células OCI-Ly3 (10 x 10^6 células en medio:Matrigel™ 1:1 a un volumen de 200 μl), en la región inguinal de cada animal. El día de la inoculación de células tumorales se puede indicar como el día 0. Las mediciones del tumor se pueden controlar dos veces por semana comenzando siete días después de la implantación, hasta que el volumen tumoral medio es de 169±42 mm^3 en cuyo punto los ratones pueden ser aleatorizados por el volumen tumoral en grupos de tratamiento. El compuesto o vehículo puede administrarse por vía oral según el peso corporal (5 ml/kg) una o dos veces al día hasta la terminación del estudio. Las mediciones tumorales y los pesos corporales pueden registrarse dos veces por semana.

Los criterios de valoración de los estudios son la inhibición del crecimiento tumoral, la carga tumoral máxima (tamaño de tumor individual igual al 10 % del peso corporal) y la pérdida de peso corporal mayor del 20 % del peso corporal de inicio del tratamiento. El porcentaje de cambio de peso corporal puede calcularse mediante el uso de la fórmula: Cambio en el peso corporal = [(C-I)/I] x 100, donde C es el peso corporal actual, e I es el peso corporal al inicio del tratamiento. El tamaño del tumor se puede medir dos veces por semana en dos dimensiones usando un calibrador y el volumen se puede expresar en mm^3 usando la fórmula: $V=0,5axb^2$ donde a y b son los diámetros largos y cortos del tumor, respectivamente. La regresión tumoral completa (CR) se define como tumores que se reducen por debajo del límite de la palpación (20 mm^3). La regresión tumoral parcial (PR) se define como tumores que se reducen en al menos la mitad del volumen tumoral inicial. Para que una CR o PR se considere duradera, se requiere una duración mínima de CR o PR en tres o más mediciones de tumor sucesivas.

Las estadísticas de resumen, que incluyen la media y el error estándar de la media (SEM), se proporcionan para el volumen tumoral de diferencia en el volumen tumoral entre cada grupo en cada punto de tiempo, se muestran en las tablas de estudio correspondientes. El análisis estadístico de la diferencia en el volumen tumoral entre los grupos puede evaluarse mediante el uso de un ensayo de medidas repetidas ANOVA de dos vías, seguido de la prueba de Tukey posprueba, mediante el uso de GraphPad Prism versión 6.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

en donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en

i) naftalen-1-ilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente fluoro o amino; y
ii) un heteroarilo de nueve a diez miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; de tal manera que no más de un heteroátomo es O o S; en donde dicho heteroarilo de ii) se sustituye opcionalmente de forma independiente con uno o dos sustituyentes seleccionados de deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, trifluorometilo, ciclopropilo, metoximetilo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 1-etoxietilo, hidroxi, metoxi, etoxi, fluoro, cloro, bromo, metiltio, ciano, amino, metilamino, dimetilamino, 4-oxotetrahidrofuran-2-ilo, 5-oxopirrolidin-2-ilo, 1,4-dioxanilo, aminocarbonilo, metilcarbonilo, metilaminocarbonilo, oxo, 1-(t-butoxicarbonil)azetidin-2-ilo, N-(metil)formamidometilo, tetrahidrofuran-2-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 3-hidroxiazetidinilo, azetidin-3-ilo o azetidin-2-ilo;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, 1-metoxietilo, difluorometilo, fluoro, cloro, bromo, ciano y trifluorometilo;
G_1 es N o $C(R_4)$;
G_2 es N o $C(R_3)$; de modo que solo uno de G_1 y G_2 son N en cualquier caso;
R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, ciano, alquilo C_{1-4}, fluoro, cloro, bromo, metilcarbonilo, metiltio, metilsulfinilo y metanosulfonilo; o, cuando G_1 es N, R_3 se selecciona además de alcoxicarbonilo C_{1-4};
R_4 se selecciona del grupo que consiste en

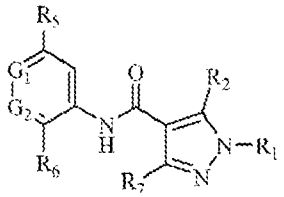
i) hidrógeno, cuando G_2 es N;
ii) alcoxi C_{1-4};
iii) ciano;
iv) ciclopropiloxi;
v) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, 2-amino-pirimidin-4-ilo, 2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, 2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-2-ilo, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilo, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-ilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, alquilo C_{1-4}, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, hidroximetilo, aminometilo, (dimetilamino)metilo, amino, metoximetilo, trifluorometilo, amino(alquilo C_{2-4})amino o ciano;
vi) 1-metil-piperidin-4-iloxi;
vii) 4-metil-piperazin-1-ilcarbonilo;
viii) (4-aminobutil)aminocarbonilo;
ix) (4-amino)butoxi;
x) 4-(4-aminobutil)-piperazin-1-ilcarbonilo;
xi) metoxicarbonilo;
xii) 5-cloro-6-(metoxicarbonil)piridin-3-ilaminocarbonilo;
xiii) 1,1-dioxo-isotiazolidin-2-ilo;
xiv) 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo;
xv) 2-oxopirrolidin-1-ilo;
xvi) (*E*)-(4-aminobut-1-en-1-il-aminocarbonilo;
xvii) difluorometoxi; y
xviii) morfolin-4-ilcarbonilo;

R_5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, metoxi, metilsulfonilo, ciano, alquilo C_{1-4}, etinilo, morfolin-4-ilo, trifluorometilo, hidroxietilo, metilcarbonilo,

metilsulfinilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 3-hidroxiazetidin-3-ilo, azetidin-3-ilo, azetidin-2-ilo, metiltio y 1,1-difluoroetilo;
o R_4 y R_5 pueden tomarse juntos para formar 8-cloro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo, 8-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo, 2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo, 1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-5-ilo, 1,3-dioxolo[4,5]piridin-5-ilo, 1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilo, 2,2-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo, 1-oxoisoindolin-5-ilo o 2-metil-1-oxoisoindolin-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo;
R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, fluoro, 2-metoxietoxi, cloro, ciano o trifluorometilo;
R_7 es hidrógeno o fluoro;
siempre que un compuesto de fórmula (I) sea distinto de
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, G_2 es N y R_5 es hidrógeno;
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 1H-imidazol-1-ilo, G_2 es N y R_5 es cloro;
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, G_2 es N y R_5 es hidrógeno; y
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es hidrógeno, G_2 es N y R_5 es fluoro;
o un enantiómero, diastereómero, solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo;
en donde no entran dentro del alcance de las reivindicaciones los siguientes compuestos:

N-(2-cloro-3-piridinil)-5-metil-1-(2-quinolinil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-1-(2-quinolinil)-1H-pirazol-4-carboxamida; y
5-metil-N-3-piridinil-1-(2-quinolinil)-1H-pirazol-4-carboxamida.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y al menos uno de un portador farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y un diluyente farmacéuticamente aceptable.



Fórmula (I)

en donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en

i) naftalen-1-ilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente fluoro o amino; y
ii) un heteroarilo de nueve a diez miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; de tal manera que no más de un heteroátomo es O o S; en donde dicho heteroarilo de ii) se sustituye opcionalmente de forma independiente con uno o dos sustituyentes seleccionados de deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, trifluorometilo, ciclopropilo, metoximetilo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 1-etoxietilo, hidroxi, metoxi, etoxi, fluoro, cloro, bromo, metiltio, ciano, amino, metilamino, dimetilamino, 4-oxotetrahidrofuran-2-ilo, 5-oxopirrolidin-2-ilo, 1,4-dioxanilo, aminocarbonilo, metilcarbonilo, metilaminocarbonilo, oxo, 1-(t-butoxicarbonil)azetidin-2-ilo, N-(metil)formamidometilo, tetrahidrofuran-2-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 3-hidroxiazetidinilo, azetidin-3-ilo o azetidin-2-ilo;

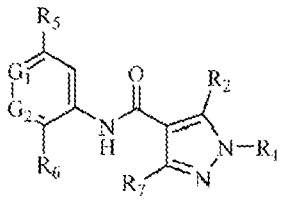
R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, 1-metoxietilo, difluorometilo, fluoro, cloro, bromo, ciano, metiltio y trifluorometilo;
G_1 es N o $C(R_4)$;
G_2 es N o $C(R_3)$; de tal manera que solo uno de G_1 y G_2 son N en cualquier caso;
R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, ciano, alquilo C_{1-4}, fluoro, cloro, bromo, metilcarbonilo, metiltio, metilsulfinilo y metanosulfonilo; o, cuando G_1 es N, R_3 se selecciona además de alcoxicarbonilo C_{1-4};
R_4 se selecciona del grupo que consiste en

i) hidrógeno, cuando G_2 es N;

ii) alcoxi C_{1-4};
iii) ciano;
iv) ciclopropiloxi;
v) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, 2-amino-pirimidin-4-ilo, 2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, 2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-2-ilo, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilo, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-ilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, alquilo C_{1-4}, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, hidroximetilo, aminometilo, (dimetilamino)metilo, amino, metoximetilo, trifluorometilo, amino(alquilo C_{2-4})amino o ciano;
vi) 1-metil-piperidin-4-iloxi;
vii) 4-metil-piperazin-1-ilcarbonilo;
viii) (4-aminobutil)aminocarbonilo;
ix) (4-amino)butoxi;
x) 4-(4-aminobutil)-piperazin-1-ilcarbonilo;
xi) metoxicarbonilo;
xii) 5-cloro-6-(metoxicarbonil)piridin-3-ilaminocarbonilo;
xiii) 1,1-dioxo-isotiazolidin-2-ilo;
xiv) 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo;
xv) 2-oxopirrolidin-1-ilo;
xvi) (*E*)-(4-aminobut-1-en-1-il-aminocarbonilo;
xvii) difluorometoxi; y
xviii) morfolin-4-ilcarbonilo;

R_5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, metoxi, metilsulfonilo, ciano, alquilo C_{1-4}, etinilo, morfolin-4-ilo, trifluorometilo, hidroxietilo, metilcarbonilo, metilsulfinilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 3-hidroxiazetidin-3-ilo, azetidin-3-ilo, azetidin-2-ilo, metiltio y 1,1-difluoroetilo;
o R_4 y R_5 pueden tomarse juntos para formar 8-cloro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo, 8-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo, 2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo, 1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-5-ilo, 1,3-dioxolo[4,5]piridin-5-ilo, 1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilo, 2,2-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo, 1-oxoisoindolin-5-ilo o 2-metil-1-oxoisoindolin-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo;
R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, fluoro, 2-metoxietoxi, cloro, ciano o trifluorometilo;
R_7 es hidrógeno o fluoro;
siempre que un compuesto de fórmula (I) sea distinto de
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, G_2 es N y R_5 es hidrógeno;
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 1H-imidazol-1-ilo, G_2 es N y R_5 es cloro;
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, G_2 es N y R_5 es hidrógeno; y
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es hidrógeno, G_2 es N y R_5 es fluoro;
o un enantiómero, diastereómero, solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento de una enfermedad, síndrome, afección o trastorno, en donde la inhibición de MALT 1 produce un efecto sobre dicha enfermedad, síndrome, afección o trastorno.



Fórmula (I)

en donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en

i) naftalen-1-ilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente fluoro o amino; y
ii) un heteroarilo de nueve a diez miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; de tal manera que no más de un heteroátomo es O o S; en donde dicho heteroarilo de ii) se sustituye opcionalmente de forma independiente con uno o dos sustituyentes seleccionados de deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, trifluorometilo, ciclopropilo, metoximetilo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 1-etoxietilo, hidroxi, metoxi, etoxi, fluoro, cloro, bromo, metiltio, ciano, amino, metilamino, dimetilamino, 4-oxotetrahidrofuran-2-ilo, 5-oxopirrolidin-2-ilo, 1,4-dioxanilo, aminocarbonilo, metilcarbonilo, metilaminocarbonilo, oxo, 1-(t-butoxicarbonil)azetidin-2-ilo, N-(metil)formamidometilo, tetrahidrofuran-2-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 3-hidroxiazetidinilo, azetidin-3-ilo o azetidin-2-ilo;

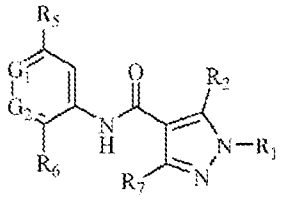
R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, 1-metoxietilo, difluorometilo, fluoro, cloro, bromo, ciano, metiltio y trifluorometilo;
G_1 es N o $C(R_4)$;
G_2 es N o $C(R_3)$; de tal manera que solo uno de G_1 y G_2 son N en cualquier caso;
R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, ciano, alquilo C_{1-4}, fluoro, cloro, bromo, metilcarbonilo, metiltio, metilsulfinilo y metanosulfonilo; o, cuando G_1 es N, R_3 se selecciona además de alcoxicarbonilo C_{1-4};
R_4 se selecciona del grupo que consiste en

i) hidrógeno, cuando G_2 es N;
ii) alcoxi C_{1-4};
iii) ciano;
iv) ciclopropiloxi;
v) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, 2-amino-pirimidin-4-ilo, 2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, 2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-2-ilo, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilo, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-ilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, alquilo C_{1-4}, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, hidroximetilo, aminometilo, (dimetilamino)metilo, amino, metoximetilo, trifluorometilo, amino(alquilo C_{2-4})amino o ciano;
vi) 1-metil-piperidin-4-iloxi;
vii) 4-metil-piperazin-1-ilcarbonilo;
viii) (4-aminobutil)aminocarbonilo;
ix) (4-amino)butoxi;
x) 4-(4-aminobutil)-piperazin-1-ilcarbonilo;
xi) metoxicarbonilo;
xii) 5-cloro-6-(metoxicarbonil)piridin-3-ilaminocarbonilo;
xiii) 1,1-dioxo-isotiazolidin-2-ilo;
xiv) 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo;
xv) 2-oxopirrolidin-1-ilo;
xvi) (*E*)-(4-aminobut-1-en-1-il-aminocarbonilo;
xvii) difluorometoxi; y
xviii) morfolin-4-ilcarbonilo;

R_5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, metoxi, metilsulfonilo, ciano, alquilo C_{1-4}, etinilo, morfolin-4-ilo, trifluorometilo, hidroxietilo, metilcarbonilo, metilsulfinilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 3-hidroxiazetidin-3-ilo, azetidin-3-ilo, azetidin-2-ilo, metiltio y 1,1-difluoroetilo;
o R_4 y R_5 pueden tomarse juntos para formar 8-cloro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo, 8-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo, 2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo, 1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-5-ilo, 1,3-dioxolo[4,5]piridin-5-ilo, 1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilo, 2,2-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo, 1-oxoisoindolin-5-ilo o 2-metil-1-oxoisoindolin-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo;
R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, fluoro, 2-metoxietoxi, cloro, ciano o trifluorometilo;
R_7 es hidrógeno o fluoro;
siempre que un compuesto de fórmula (I) sea distinto de
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, G_2 es N y R_5 es hidrógeno;

un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 1H-imidazol-1-ilo, G_2 es N y R_5 es cloro;
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, G_2 es N y R_5 es hidrógeno; y
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es hidrógeno, G_2 es N y R_5 es fluoro;
o un enantiómero, diastereómero, solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), linfoma de células del manto (LCM), linfoma folicular (LF) y linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (LTLAM), artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (APs), psoriasis (Ps), colitis ulcerosa (CU), enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico (LES), asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).



Fórmula (I)

en donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en

i) naftalen-1-ilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente fluoro o amino; y
ii) un heteroarilo de nueve a diez miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; de tal manera que no más de un heteroátomo es O o S; en donde dicho heteroarilo de ii) se sustituye opcionalmente de forma independiente con uno o dos sustituyentes seleccionados de deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, trifluorometilo, ciclopropilo, metoximetilo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 1-etoxietilo, hidroxi, metoxi, etoxi, fluoro, cloro, bromo, metiltio, ciano, amino, metilamino, dimetilamino, 4-oxotetrahidrofuran-2-ilo, 5-oxopirrolidin-2-ilo, 1,4-dioxanilo, aminocarbonilo, metilcarbonilo, metilaminocarbonilo, oxo, 1-(t-butoxicarbonil)azetidin-2-ilo, N-(metil)formamidometilo, tetrahidrofuran-2-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 3-hidroxiazetidinilo, azetidin-3-ilo o azetidin-2-ilo;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, 1-metoxietilo, difluorometilo, fluoro, cloro, bromo, ciano, metiltio y trifluorometilo;
G_1 es N o $C(R_4)$;
G_2 es N o $C(R_3)$; de tal manera que solo uno de G_1 y G_2 son N en cualquier caso;
R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, ciano, alquilo C_{1-4}, fluoro, cloro, bromo, metilcarbonilo, metiltio, metilsulfinilo y metanosulfonilo; o, cuando G_1 es N, R_3 se selecciona además de alcoxicarbonilo C_{1-4};
R_4 se selecciona del grupo que consiste en

i) hidrógeno, cuando G_2 es N;

ii) alcoxi C_{1-4};

iii) ciano;

iv) ciclopropiloxi;

v) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, 2-amino-pirimidin-4-ilo, 2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, 2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-2-ilo, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilo, 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-ilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, alquilo C_{1-4}, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, hidroximetilo, aminometilo, (dimetilamino)metilo, amino, metoximetilo, trifluorometilo, amino(alquilo C_{2-4})amino o ciano;

vi) 1-metil-piperidin-4-iloxi;

vii) 4-metil-piperazin-1-ilcarbonilo;
viii) (4-aminobutil)aminocarbonilo;
ix) (4-amino)butoxi;
x) 4-(4-aminobutil)-piperazin-1-ilcarbonilo;
xi) metoxicarbonilo;
xii) 5-cloro-6-(metoxicarbonil)piridin-3-ilaminocarbonilo;
xiii) 1,1-dioxo-isotiazolidin-2-ilo;
xiv) 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo;
xv) 2-oxopirrolidin-1-ilo;
xvi) (*E*)-(4-aminobut-1-en-1-il-aminocarbonilo;
xvii) difluorometoxi; y
xviii) morfolin-4-ilcarbonilo;

R_5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, metoxi, metilsulfonilo, ciano, alquilo C_{1-4}, etinilo, morfolin-4-ilo, trifluorometilo, hidroxietilo, metilcarbonilo, metilsulfinilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 3-hidroxiazetidin-3-ilo, azetidin-3-ilo, azetidin-2-ilo, metiltio y 1,1-difluoroetilo;
o R_4 y R_5 pueden tomarse juntos para formar 8-cloro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo, 8-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo, 2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo, 1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-5-ilo, 1,3-dioxolo[4,5]piridin-5-ilo, 1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilo, 2,2-dimetilbenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo, 1-oxoisoindolin-5-ilo o 2-metil-1-oxoisoindolin-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo;
R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4}, fluoro, 2-metoxietoxi, cloro, ciano o trifluorometilo;
R_7 es hidrógeno o fluoro;
siempre que un compuesto de fórmula (I) sea distinto de
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, G_2 es N y R_5 es hidrógeno;
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 1H-imidazol-1-ilo, G_2 es N y R_5 es cloro;
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, G_2 es N y R_5 es hidrógeno; y
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es hidrógeno, G_2 es N y R_5 es fluoro;
o un enantiómero, diastereómero, solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-7-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
ácido 2-ciano-4-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)benzoico;
N-(2-morfolinopiridin-4-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(2-metoxipiridin-4-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-N-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
3-cloro-N,N-dimetil-5-(1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinamida;
3-cloro-N-metil-5-(1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinamida;
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
o un solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste

i) naftalen-1-ilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente amino o fluoro; y
ii) un heteroarilo de nueve a diez miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; de tal manera que no más de un heteroátomo es O o S; en donde dicho heteroarilo de ii) se sustituye opcionalmente de forma independiente con uno o dos sustituyentes seleccionados de deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, trifluorometilo, metoximetilo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, hidroxi, metoxi, fluoro, cloro, bromo, ciano, amino, metilamino, 4-oxotetrahidrofuran-2-ilo, 5-oxopirrolidin-2-ilo, 1,4-dioxanilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, oxo, N-(metil)formamidometilo, tetrahidrofuran-2-ilo, 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 3-hidroxiazetidinilo, azetidin-3-ilo o azetidin-2-ilo.

7. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste

i) naftalen-1-ilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente amino o fluoro; y
ii) un heteroarilo de nueve a diez miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; de tal manera que no más de un heteroátomo es O o S; en donde dicho heteroarilo de ii) se sustituye opcionalmente de forma independiente con uno o dos sustituyentes seleccionados de deuterio, metilo, difluorometilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, hidroxi, fluoro, ciano, amino, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, oxo, tetrahidrofuran-2-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 3-hidroxiazetidinilo, azetidin-3-ilo o azetidin-2-ilo.

8. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste

i) naftalen-1-ilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente amino o fluoro; y
ii) un heteroarilo de nueve a diez miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; de tal manera que no más de un heteroátomo es O o S; en donde dicho heteroarilo de ii) se sustituye opcionalmente de forma independiente con uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroximetilo, 1-hidroxietilo, hidroxi, fluoro, ciano, amino u oxo.

9. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste

i) naftalen-1-ilo, 4-amino-naftalen-1-ilo, 4-fluoronaftalen-1-ilo o 5-fluoronaftalen-1-ilo; y
ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-8-ilo, quinolin-7-ilo, cinolin-4-ilo, imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilo, ftalazin-1-ilo, naftiridin-5-ilo, tieno[3,2-c]piridin-4-ilo, furo[3,2-c]piridin-4-ilo, furo[2,3-c]piridin-7-ilo, quinoxalin-5-ilo, 1H-indazolilo, furo[3,2-b]piridin-7-ilo, pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, 1-aminoisoquinolin-4-ilo, 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-ilo, benzo[d]tiazol-7-ilo, 1-hidroxiisoquinolin-5-ilo, benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-ilo, tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo, tieno[3,2-b]piridin-7-ilo, 2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-ilo, 1-amino-8-fluoroisoquinolin-4-ilo, 8-fluoroisoquinolin-4-ilo, 1-cianoisoquinolin-5-ilo, pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilo, 7-(1-hidroxietil)tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, tieno[2,3-c]piridin-7-ilo, 1,7-naftiridin-5-ilo, pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 1-aminocarbonil-isoquinolin-4-ilo, benzo[d]tiazol-4-ilo, 8-fluoro-1-hidroxiisoquinolin-4-ilo, tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilo, 8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-ilo , 3-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 1-oxo-quinolin-4-ilo, 8-aminoquinolin-5-ilo, benzo[d]oxazol-4-ilo, 3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-ilo, 1-(hidroximetil)isoquinolin-4-ilo, (3R-hidroxipirrolidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, (1-hidroxietil)isoquinolin-4-ilo, 2-(difluorometil)quinolin-4-ilo, 8-fluoroquinolin-5-ilo, 1-hidroxiisoquinolin-4-ilo, 1-(tetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-ilo, 7-(difluorometil)tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, 1-(hidroxietil)isoquinolin-4-ilo, 1-cianoisoquinolin-4-ilo, 1-(1(R)-hidroxietil)isoquinolin-4-ilo, quinazolin-4-ilo, 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilo, 6-N oxido-tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, furo[2,3-d] pirimidin-4-ilo, 2-fluoroquinolin-5-ilo, benzo[d]isotiazol-3-ilo, 7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo, 1-(hidroxietil)quinolin-4-ilo, 1-(metoximetil)isoquinolin-4-ilo, 1-fluoroisoquinolin-4-ilo, 1-(difluorometil)isoquinolin-4-ilo, 8-fluoroquinolin-4-ilo, 1-(tetrahidrofuran-2(R)-il)isoquinolin-4-ilo, 2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilo, 1-(4-oxotetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-ilo, 2-(aminocarbonil)quinolin-4-ilo, 1H-indazol-7-ilo, 1-(1,4-dioxan-2-il)isoquinolin-4-ilo, 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 1-cloroisoquinolin-4-ilo, 2-cianoquinolin-4-ilo, 8-fluoro-1-(metilamino)isoquinolin-4-ilo, benzo[d]isoxazol-3-ilo, 2-aminobenzo[d]tiazol-7-ilo, 1,7-naftiridin-4-ilo, imidazo[1,2-a]pirazin-5-ilo, (N-(metil)formamido)metil)isoquinolin-4-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilo, 2-metilbenzo[d]oxazol-7-ilo, 1,5-naftiridin-4-ilo, 5-oxopirrolidin-2-ilisoquinolin-4-ilo, 1-metil-1H-indazol-3-ilo, 1-(1,1-difluoroetil)isoquinolin-4-ilo, 1-(1(ˣS)-hidroxietil)isoquinolin-4-ilo, 1-(metilamino)isoquinolin-4-ilo, 4-fluoroisoquinolin-1-ilo, 1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ilo, 5-fluoroquinolin-8-ilo, 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 2-metilfuro[3,2-b]piridin-7-ilo, 8-(difluorometil)quinolin-5-ilo, 1-(4-oxotetrahidrofuran-2R-il)isoquinolin-4-ilo, 1-(dimetilamino)isoquinolin-4-ilo, 1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-ilo, 2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilo, 2-metoxiquinolin-4-ilo, imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ilo, 2-(difluorometil)tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, 1-(1-etoxietil)isoquinolin-4-ilo, 2-(azetidin-2-il)quinolin-4-ilo, 2-metilbenzo[d]tiazol-7-ilo, 2-acetilquinolin-4-ilo, 1-(metiltio)isoquinolin-4-ilo, 2-aminoquinolin-5-ilo, 1-metoxiisoquinolin-5-ilo, imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilo, 1-(pirrolidin-2-il)isoquinolin-4-ilo, 4-(difluorometil)quinolin-5-ilo, 1-acetilisoquinolin-5-ilo, 1-(azetidin-2-

il)isoquinolin-4-ilo, 1-etoxiisoquinolin-4-ilo, 1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilo, 1-aminoisoquinolin-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-4-ilo, 2-aminoquinolin-4-ilo, 2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilo, 1-(azetidin-3-il)isoquinolin-4-ilo, 2-metiltieno[3,2-b]piridin-7-ilo, benzo[d][1,2,3]tiadiazol-4-ilo, 1-(1(S)-hidroxietil)isoquinolin-5-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-8-ilo, 2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-ilo, 2-(tetrahidrofuran-2-il)quinolin-5-ilo, 1-(1(R)-hidroxietil)isoquinolin-5-ilo, 1,6-naftiridin-4-ilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo, 2-aminocarbonil-quinolin-5-ilo, 2-cloroquinolin-5-ilo, 2-cloroquinolin-4-ilo, 2-cianoquinolin-5-ilo, 2-metoxiquinolin-5-ilo, 2-metilbenzo[d]oxazol-4-ilo, 2-(difluorometil)quinolin-5-ilo, 2-(azetidin-2-il)quinolin-5-ilo, 1-(azetidin-2-il)isoquinolin-5-ilo, 1,5-bis(tetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-ilo, 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo, 2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo, 1-(3-hidroxiazetidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, 8-fluoro-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, (R)-8-fluoro-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, (S)-8-fluoro-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, 8-(3-hidroxiazetidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 7-(3-hidroxiazetidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo, 1-(3-hidroxiazetidin-1-il)isoquinolin-5-ilo y 1-(1-t-butoxicarbonilazetidin-2-il)isoquinolin-5-ilo.

10. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, isopropilo, ciano, bromo, cloro y trifluorometilo.

11. El compuesto según la reivindicación 10, en donde R_2 es trifluorometilo.

12. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, ciano, metilcarbonilo, metiltio, metilsulfinilo, metanosulfonilo y cloro; o, cuando G_1 es N, R_3 se selecciona además de alcoxicarbonilo C_{1-4}.

13. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, ciano y cloro.

14. El compuesto según la reivindicación 1, en donde G_2 es N.

15. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R_5 es hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, ciano, metilo, etilo o trifluorometilo; o, R_4 y R_5 pueden tomarse juntos para formar 8-cloro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo u 8-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo.

16. Un compuesto según la reivindicación 15, en donde R_5 es hidrógeno, cloro o ciano.

17. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R_6 es hidrógeno o metilo.

18. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R_7 es hidrógeno.

19. El compuesto según la reivindicación 1, en donde:

R_1 se selecciona del grupo que consiste en

i) naftalen-1-ilo, 4-fluoronaftalen-1-ilo, 5-fluoronaftalen-1-ilo o 4-aminonaftalen-1-ilo; y

ii) un heteroarilo de nueve a diez miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; de tal manera que no más de un heteroátomo es O o S; en donde dicho heteroarilo de ii) se sustituye opcionalmente de forma independiente con uno o dos sustituyentes seleccionados de deuterio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, trifluorometilo, metoximetilo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, hidroxi, metoxi, fluoro, cloro, bromo, ciano, amino, metilamino, 4-oxotetrahidrofuran-2-ilo, 5-oxopirrolidin-2-ilo, 1,4-dioxanilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, oxo, N-(metil)formamidometilo, tetrahidrofuran-2-ilo, 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 3-hidroxiazetidinilo, azetidin-3-ilo o azetidin-2-ilo;

R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, isopropilo, ciano, bromo, cloro y trifluorometilo;
G_1 es N o $C(R_4)$;
G_2 es N o $C(R_3)$; de modo que solo uno de G_1 y G_2 es N en cualquier caso;
R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, ciano, metilcarbonilo, metiltio, metilsulfinilo, metanosulfonilo y cloro; o, cuando G_1 es N, R_3 se selecciona además de alcoxicarbonilo C_{1-4};
R_4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en

i) hidrógeno, cuando G_2 es N;

ii) alcoxi C_{1-4};
iii) ciano;
iv) ciclopropiloxi;
v) carboxi;
vi) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en triazolilo, oxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo y 2-aminopirimidin-4-ilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, carboxi, metoxicarbonilo, hidroximetilo, aminocarbonilo, (dimetilamino)metilo, amino, metoximetilo, trifluorometilo, amino(alquilo C_{2-4})amino y ciano;
vii) 1-metil-piperidin-4-iloxi;
viii) 4-metil-piperazin-1-ilcarbonilo;
ix) (4-aminobutil)aminocarbonilo;
x) (4-amino)butoxi;
xi) metoxicarbonilo;
xii) 5-cloro-6-(metoxicarbonil)piridin-3-ilaminocarbonilo;
xiii)1,1-dioxo-isotiazolidin-2-ilo;
y
xiv) morfolin-4-ilcarbonilo;

R_5 es hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, ciano, metilo, etilo o trifluorometilo; o, R_4 y R_5 pueden tomarse juntos para formar 8-cloro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo u 8-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo;
R_6 es hidrógeno o metilo;
R_7 es hidrógeno;
siempre que un compuesto de fórmula (I) sea distinto de
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, G_2 es N y R_5 es hidrógeno;
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 1H-imidazol-1-ilo, G_2 es N y R_5 es cloro;
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, G_2 es N y R_5 es hidrógeno; y
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es hidrógeno, G_2 es N y R_5 es fluoro;
o un enantiómero, diastereómero, solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo;
en donde no entran dentro del alcance de las reivindicaciones los siguientes compuestos:
N-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-1-(2-quinolinil)-1H-pirazol-4-carboxamida; y
5-metil-N-3-piridinil-1-(2-quinolinil)-1H-pirazol-4-carboxamida.

20. El compuesto según la reivindicación 1, en donde:

R_1 se selecciona del grupo que consiste en

i) naftalen-1-ilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente amino o fluoro; y
ii) un heteroarilo de nueve a diez miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; de tal manera que no más de un heteroátomo es O o S; en donde dicho heteroarilo de ii) se sustituye opcionalmente de forma independiente con uno o dos sustituyentes seleccionados de deuterio, metilo, difluorometilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, hidroxi, fluoro, ciano, amino, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, oxo, tetrahidrofuran-2-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 3-hidroxiazetidinilo, azetidin-3-ilo o azetidin-2-ilo;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en metilo, isopropilo, ciano y trifluorometilo;
G_1 es N o $C(R_4)$;
G_2 es N o $C(R_3)$; de modo que solo uno de G_1 y G_2 es N en cualquier caso;
R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, ciano y cloro;
R_4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en

i) hidrógeno cuando G_2 es N;
ii) alcoxi C_{1-4};
iii) ciano;
iv) ciclopropiloxi;
v) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en triazolilo, oxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo e imidazolilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste

en metilo, carboxi, metoxicarbonilo, hidroximetilo, aminocarbonilo, (dimetilamino)metilo y amino, metoximetilo;
vi) (4-amino)butoxi;
vii) metoxicarbonilo;
viii) 5-cloro-6-(metoxicarbonil)piridin-3-ilaminocarbonilo; y
ix) 1,1-dioxo-isotiazolidin-2-ilo;

R_5 es hidrógeno, cloro, bromo o ciano;
R_6 es hidrógeno o metilo;
R_7 es hidrógeno;
siempre que un compuesto de fórmula (I) sea distinto de
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, G_2 es N y R_5 es hidrógeno;
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 1H-imidazol-1-ilo, G_2 es N y R_5 es cloro;
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, G_2 es N y R_5 es hidrógeno; y
un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es hidrógeno, G_2 es N y R_5 es fluoro;
o un enantiómero, diastereómero, solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo;
en donde no entran dentro del alcance de las reivindicaciones los siguientes compuestos:
N-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-1-(2-quinolinil)-1H-pirazol-4-carboxamida; y
5-metil-N-3-piridinil-1-(2-quinolinil)-1H-pirazol-4-carboxamida.

21. El compuesto según la reivindicación 1, en donde:

R_1 se selecciona del grupo que consiste en

i) naftalen-1-ilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente amino o fluoro; y
ii) un heteroarilo de nueve a diez miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; de tal manera que no más de un heteroátomo es O o S; en donde dicho heteroarilo de ii) se sustituye opcionalmente de forma independiente con uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroximetilo, 1-hidroxietilo, hidroxi, fluoro, ciano, amino, oxo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 3-hidroxiazetidinilo, azetidin-3-ilo o azetidin-2-ilo;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en metilo, isopropilo, ciano y trifluorometilo;
G_1 es N o $C(R_4)$;
G_2 es N o $C(R_3)$; de modo que solo uno de G_1 y G_2 es N en cualquier caso;
R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, ciano y cloro;
R_4 se selecciona del grupo que consiste en

i) metoxi;

ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-carboxi-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, 4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-ilo, 4-((dimetilamino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-metoxicarbonil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-aminocarbonil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo,1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo, 5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-ilo, 4-ciano-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 5-amino-1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 2H-1,2,3-triazol-4-ilo, 2H-tetrazol-5-ilo, 4-(aminometil)-1H-pirazol-1-ilo, 4-(metoximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo y 4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-ilo;
y
iii) metoxicarbonilo;

R_5 es hidrógeno, cloro o ciano;
R_6 es hidrógeno o metilo;
R_7 es hidrógeno;
siempre que un compuesto de fórmula (I) sea distinto de un compuesto en donde Ri es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es $C(R_4)$ en donde R_4 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, G_2 es N y R_5 es hidrógeno;
o un enantiómero, diastereómero, solvato o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo;
en donde no entra dentro del alcance de las reivindicaciones el siguiente compuesto:
N-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-metil-1-(2-quinolinil)-1H-pirazol-4-carboxamida.

22. El compuesto según la reivindicación 1, en donde:

Ri se selecciona independientemente del grupo que consiste en

i) naftalen-1-ilo, 4-amino-naftalen-1-ilo, 4-fluoronaftalen-1-ilo o 5-fluoronaftalen-1-ilo; y
ii) un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-8-ilo, quinolin-7-ilo, cinolin-4-ilo, imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilo, ftalazin-1-ilo, naftiridin-5-ilo, tieno[3,2-c]piridin-4-ilo, furo[3,2-c]piridin-4-ilo, furo[2,3-c]piridin-7-ilo, quinoxalin-5-ilo, 1H-indazolilo, furo[3,2-b]piridin-7-ilo, pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, 1-aminoisoquinolin-4-ilo, 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-ilo, benzo[d]tiazol-7-ilo, 1-hidroxiisoquinolin-5-ilo, benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-ilo, tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo, tieno[3,2-b]piridin-7-ilo, 2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-ilo, 1-amino-8-fluoroisoquinolin-4-ilo, 8-fluoroisoquinolin-4-ilo, 1-cianoisoquinolin-5-ilo, pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilo, 7-(1-hidroxietil)tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, tieno[2,3-c]piridin-7-ilo, 1,7-naftiridin-5-ilo, pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 1-aminocarbonil-isoquinolin-4-ilo, benzo[d]tiazol-4-ilo, 8-fluoro-1-hidroxiisoquinolin-4-ilo, tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilo, 8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 3-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 1-oxo-quinolin-4-ilo, 8-aminoquinolin-5-ilo, benzo[d]oxazol-4-ilo, 3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-ilo, 1-(hidroximetil)isoquinolin-4-ilo, (3R-hidroxipirrolidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, (1-hidroxietil)isoquinolin-4-ilo, 2-(difluorometil)quinolin-4-ilo, 8-fluoroquinolin-5-ilo, 1-hidroxiisoquinolin-4-ilo, 1-(tetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-ilo, 7-(difluorometil)tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, 1-(1-hidroxietil)isoquinolin-4-ilo, 1-cianoisoquinolin-4-ilo, 1-(1(R)-hidroxietil)isoquinolin-4-ilo, quinazolin-4-ilo, 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilo, 6-N-oxido-tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, furo[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 2-fluoroquinolin-5-ilo, benzo[d]isotiazol-3-ilo, 7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo, 1-(hidroxietil)quinolin-4-ilo, 1-(metoximetil)isoquinolin-4-ilo, 1-fluoroisoquinolin-4-ilo, 1-(difluorometil)isoquinolin-4-ilo, 8-fluoroquinolin-4-ilo, 8-fluoroquinolin-5-ilo, 1-(tetrahidrofuran-2(R)-il)isoquinolin-4-ilo, 2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilo, 1-(4-oxotetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-ilo, 2-(aminocarbonil)quinolin-4-ilo, 1H-indazol-7-ilo, 1-(1,4-dioxan-2-il)isoquinolin-4-ilo, 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 1-cloroisoquinolin-4-ilo, 2-cianoquinolin-4-ilo, 8-fluoro-1-(metilamino)isoquinolin-4-ilo, benzo[d]isoxazol-3-ilo, 2-aminobenzo[d]tiazol-7-ilo, 1,7-naftiridin-4-ilo, imidazo[1,2-a]pirazin-5-ilo, (N-(metil)formamido)metil)isoquinolin-4-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilo, 2-metilbenzo[d]oxazol-7-ilo, 1,5-naftiridin-4-ilo, 5-oxopirrolidin-2-ilisoquinolin-4-ilo, 1-metil-1H-indazol-3-ilo, 1-(1,1-difluoroetil)isoquinolin-4-ilo, 1-(1(^{x}S)-hidroxietil)isoquinolin-4-ilo, 1-(metilamino)isoquinolin-4-ilo, 4-fluoroisoquinolin-1-ilo, 1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ilo, 5-fluoroquinolin-8-ilo, 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 2-metilfuro[3,2-b]piridin-7-ilo, 8-(difluorometil)quinolin-5-ilo, 1-(4-oxotetrahidrofuran-2R-il)isoquinolin-4-ilo, 1-(dimetilamino)isoquinolin-4-ilo, 1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-ilo, 2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilo, 2-metoxiquinolin-4-ilo, imidazo[1,2-a]pirimidin-5-ilo, 2-(difluorometil)tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, 1-(1-etoxietil)isoquinolin-4-ilo, 2-(azetidin-2-il)quinolin-4-ilo, 2-metilbenzo[d]tiazol-7-ilo, 2-acetilquinolin-4-ilo, 1-(metiltio)isoquinolin-4-ilo, 2-aminoquinolin-5-ilo, 1-metoxiisoquinolin-5-ilo, imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilo, 1-(pirrolidin-2-il)isoquinolin-4-ilo, 4-(difluorometil)quinolin-5-ilo, 1-acetilisoquinolin-5-ilo, 1-(azetidin-2-il)isoquinolin-4-ilo, 1-etoxiisoquinolin-4-ilo, 1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilo, 1-aminoisoquinolin-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-4-ilo, 2-aminoquinolin-4-ilo, 2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilo, 1-(azetidin-3-il)isoquinolin-4-ilo, 2-metiltieno[3,2-b]piridin-7-ilo, benzo[d][1,2,3]tiadiazol-4-ilo, 1-(1(S)-hidroxietil)isoquinolin-5-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-8-ilo, 2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-ilo, 2-(tetrahidrofuran-2-il)quinolin-5-ilo, 1-(1(R)-hidroxietil)isoquinolin-5-ilo, 1,6-naftiridin-4-ilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo, 2-aminocarbonil-quinolin-5-ilo, 2-cloroquinolin-5-ilo, 2-cloroquinolin-4-ilo, 2-cianoquinolin-5-ilo, 2-metoxiquinolin-5-ilo, 2-metilbenzo[d]oxazol-4-ilo, 2-(difluorometil)quinolin-5-ilo, 2-(azetidin-2-il)quinolin-5-ilo, 1-(azetidin-2-il)isoquinolin-5-ilo, 1,5-bis(tetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-ilo, 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo, 2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo, 1-(3-hidroxiazetidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, 8-fluoro-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, (R)-8-fluoro-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, (S)-8-fluoro-1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)isoquinolin-4-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, 8-(3-hidroxiazetidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, 7-(3-hidroxiazetidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilo, 1-(3-hidroxiazetidin-1-il)isoquinolin-5-ilo y 1-(1-t-butoxicarbonilazetidina- 2-il)isoquinolin-5-ilo;

R_2 es trifluorometilo;
G_1 es N o C(R_4);
G_2 es N o C(R_3); de modo que solo uno de G_1 y G_2 es N en cualquier caso;
R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en trifluorometilo, ciano y cloro;

R_4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-carboxi-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-ilo, 4-((dimetilamino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-metoxicarbonil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 4-aminocarbonil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo y 1,3,4-oxadiazol-2-ilo;
R_5 es hidrógeno, cloro, bromo o ciano;
R_6 es hidrógeno o metilo;
R_7 es hidrógeno;
siempre que un compuesto de fórmula (I) sea distinto de un compuesto en donde R_1 es isoquinolin-8-ilo, R_2 es trifluorometilo, G_1 es C (R_4) en donde R_4 es 2H-1,2,3-triazol-2-ilo, G_2 es N y R_5 es hidrógeno; o un enantiómero, diastereómero, solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

N-(2-cianopiridin-4-il)-1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cianopiridin-3-il)-1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metilisoquinolin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(3-cloro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-3-clorofenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-isobutil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-etil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(3-cloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-metoxipiridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-isopropil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(6-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(3-cloro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(3-cloro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(4-metilisoquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(benzofuran-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(1-metoxietil)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(6-metilisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5 metil-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(6-ciano-5-fluoropiridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(3-cloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
3-cloro-5-(3-cloro-5-(1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinamido)picolinato de metilo;
N-(5-cloro-6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(3-cloro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(3-cloro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1-(isoquinolin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(4-(2-aminopirimidin-4-il)-3-clorofenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(3-ciano-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(3-ciano-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(tiazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-metil-1-(quinolin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metilquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metilisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(6-fluoroquinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1H-indazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(4-aminobutil)-3-cloro-5-(1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinamida;
1-(isoquinolin-4-il)-N-(2-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
6-cloro-4-(1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinato de metilo;
4-(1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinato de metilo
N-(2-cianopiridin-4-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-ciclopropoxipiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-etoxipiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cianopiridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-aminobutoxi)-5-cianopiridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-metoxipiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(8-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-ciclopropoxipiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[3,2-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(cinnolin-4-il)-N(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(furo[3,2-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(8-cloro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(8-cloro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(furo[2,3-c]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1,6-naftiridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-(4-aminobutil)piperazina-1-carbonil)-5-cianopiridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(ftalazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(1H-imidazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinoxalin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
2-(5-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo;
N-(3-(metilsulfonil)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1,5-bis(tetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-(azetidin-2-il)isoquinolin-5-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(3-(metilsulfonil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(2-(azetidin-2-il)quinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(benzo[d]tiazol-4-il)-N-(2,5-dimetil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-metil-6-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(2,5-dietil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(difluorometil)quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilbenzo[d]oxazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxiquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-aminoisoquinolin-5-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-cianoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(2-cloroquinolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-cloroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidrofuran-2-il)quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
5-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolina-2-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1,6-naftiridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
(*R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1-hidroxietil)isoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(benzo[d]tiazol-4-il)-N-(5-ciano-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
(*R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidrofuran-2-il)quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(5-ciano-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
ácido 2-(2-cloro-4-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;
N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
(*S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1-hidroxietil)isoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(2-metilpiridin-4-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-(azetidin-3-il)isoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,5-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
ácido 1-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;
N-(5-metoxi-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(4-aminobutil)-3-ciano-5-(1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinamida;

N-(4-(4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)-3-metilfenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(2-aminoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-indazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-aminoisoquinolin-5-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-metil-6-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-etoxiisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-(azetidin-2-il)isoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(2-aminoquinolin-5-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-acetilisoquinolin-5-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(4-(difluorometil)quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(pirrolidin-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(2,5-dimetil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(2-aminoquinolin-5-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
2-(2-cloro-4-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(metiltio)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-3-fluoro-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilbenzo[d]tiazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-ciano-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(2-acetilquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilbenzo[d]tiazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(6-(5-(aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(2-(azetidin-2-il)quinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1-etoxietil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo;
1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-etil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(difluorometil)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]pirimidin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-metoxi-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxiquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(2,5-dimetil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(benzo[d]tiazol-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(5-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(6-(2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
ácido 3-(3-ciano-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico;
1-(benzo[d]tiazol-4-il)-N-(5-ciano-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(6-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
2-(2-cloro-4-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo;
N-(5-ciano-6-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(3-cloro-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinato de metilo;
N-(6-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cianopiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(dimetilamino)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-(difluorometil)quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
(*R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(4-oxotetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilfuro[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(difluorometil)isoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(5-fluoroquinolin-8-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(4-fluoroisoquinolin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
5-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolina-1-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(metilamino)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

(*S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1-hidroxietil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1,1-difluoroetil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
5-cloro-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metoxiisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
(*S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(4-oxotetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
(*S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(tetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-1H-indazol-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(5-oxopirrolidin-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
3-(3-ciano-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo;
N-(5-ciano-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1,5-naftiridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(5-((dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilbenzo[d]oxazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-(aminometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-cloro-2-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-((N-metilformamido)metil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]pirazin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1,7-naftiridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-metil-6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(2-aminobenzo[d]tiazol-7-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isotiazolo[5,4-b]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(1H-pirrol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metoxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(2-aminobenzo[d]tiazol-7-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

1-(benzo[d]isoxazol-3-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoro-1-(metilamino)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
5-bromo-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-cianoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-cloroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-(1,4-dioxan-2-il)isoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1H-indazol-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolina-2-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(5-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(4-oxotetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(benzo[d]tiazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
(*R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(tetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-bromo-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(difluorometil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(metoximetil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(1-hidroxietil)quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(benzo[d]isotiazol-3-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(furo[2,3-d]pirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
6-óxido de 4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)tieno[2,3-c]piridina;
1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-metoxipiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinazolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
(*R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1-hidroxietil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-cianoisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1-hidroxietil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-2-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-metil-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(difluorometil)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(tetrahidrofuran-2-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(4-(metoximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(4-(4-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)-3-clorofenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(benzo[d]tiazol-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-hidroxiisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(difluorometil)quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoro-1-(metilamino)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
(*R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(hidroximetil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(benzo[d]oxazol-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(3-cloro-4-(4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(8-aminoquinolin-5-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-óxido de 4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)quinolina;
N-(5-ciano-6-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
2-ciano-4-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)benzoato de metilo;
N-(6-(5-amino-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(4-ciano-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-ciano-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(6-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-cianopiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-metilimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(6-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoro-1-hidroxiisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(benzo[d]tiazol-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolina-1-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1,7-naftiridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
2-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-c]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(1-hidroxietil)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
2-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo;
N-(5-cloro-6-(4-((dimetilamino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-bromo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-cianoisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-amino-8-fluoroisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(3-ciano-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(4-aminonaftalen-1-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-Dquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-D-quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-bromo-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-b]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(5-fluoronaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-hidroxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(benzo[d]tiazol-7-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(benzo[d]tiazol-7-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-amino-8-fluoroisoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
ácido 2-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(furo[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)tieno[2,3-c]piridina-7-carboxamida;
1-(7-(3-hidroxiazetidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-bromo-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-metil-6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-etinil-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-metil-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
(*R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-clorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
(*S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-cianotieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(3-hidroxiazetidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
4-(4-((5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)tieno[2,3-c]piridina-7-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-ciclopropiltieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-metiltieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-cianotieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-metiltieno[2,3-c]piridina-7-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(3-hidroxiazetidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-clorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(2-cianopiridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloropiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
3-cloro-5-(1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinato de metilo;
1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(2-cianopiridin-4-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(2-(2-metoxietoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
(*S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-(tetrahidrofuran-2-il)quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

o un enantiómero, solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El compuesto según la reivindicación 23, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

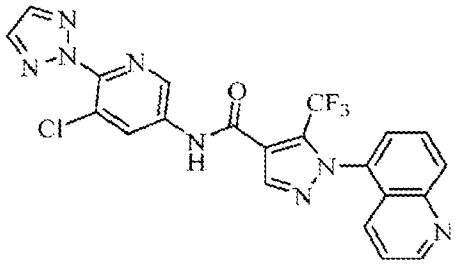
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(naftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(benzofuran-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[3,2-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(furo[3,2-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(furo[2,3-c]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
2-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo;
ácido 2-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico;
1-(1-amino-8-fluoroisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-amino-8-fluoroisoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(benzo[d]tiazol-7-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-hidroxiisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(benzo[d][1,2,3]tiadiazol-7-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(5-fluoronaftalen-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(8-fluoroisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-b]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(3-cloro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-D-quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-Dquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(4-aminonaftalen-1-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(3-ciano-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(4-((dimetilamino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-bromo-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-c]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
2-(3-cloro-5-(1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)piridin-2-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1,7-naftiridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirrolo[1,2-a]pirazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(furo[3,2-b]piridin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(benzo[d]tiazol-7-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(6-(4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-cloropiridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-ciano-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-bromo-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(3-cloroimidazo[1,2-a]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-cloro-2-metil-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
1-(1-aminoisoquinolin-4-il)-N-(5-bromo-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
3-cloro-5-(1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamido)picolinato de metilo;
N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-metil-6-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(1-hidroxietil)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolina-1-carboxamida;
4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)tieno[2,3-c]piridina-7-carboxamida;
4-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-metiltieno[2,3-c]piridina-7-carboxamida;
4-(4-((5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)tieno[2,3-c]piridina-7-carboxamida;
2-óxido de 5-(4-((5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolina;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-cianoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-cianoisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(2-metoxiquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-metoxiisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

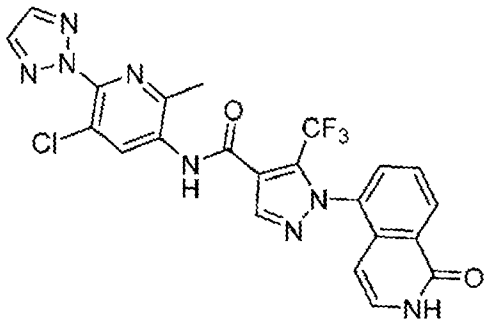
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-etoxiisoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-2-metil-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-clorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
(R)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-ciano-6-metoxipiridin-3-il)-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(metiltio)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(3-hidroxiazetidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
(S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
(*S)-N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(1-(1-hidroxietil)isoquinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(isoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(5-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-1-(quinolin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
y
1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-5-(trifluorometil)-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;
o un enantiómero, solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. El compuesto según la reivindicación 24, en donde el compuesto es



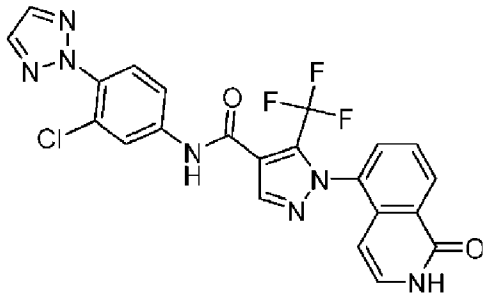
o un solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. El compuesto según la reivindicación 24, en donde el compuesto es



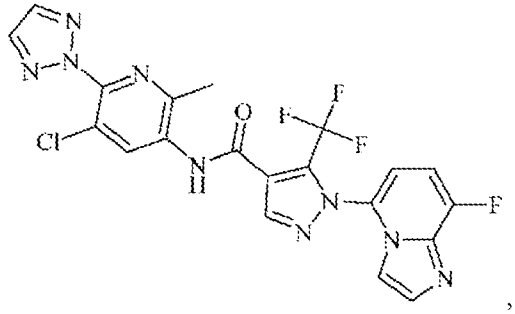
o un solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. El compuesto según la reivindicación 24, en donde el compuesto es



o un solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.

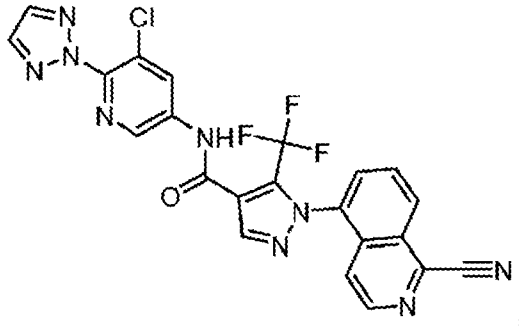
28. El compuesto según la reivindicación 23, en donde el compuesto es



,

o un solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. El compuesto según la reivindicación 23, en donde el compuesto es



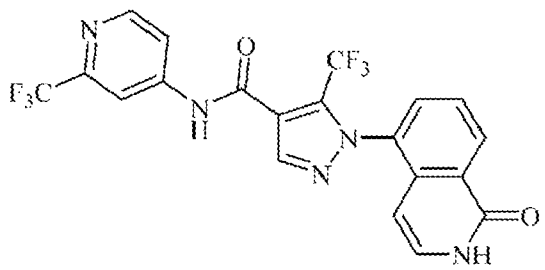
,

o un solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 29, en donde el compuesto es un solvato.

31. El compuesto según la reivindicación 30, en donde el compuesto es un hidrato.

32. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

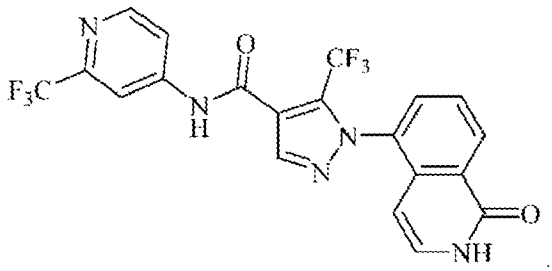


o un solvato o forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.

33. El compuesto según la reivindicación 32, en donde el compuesto es un solvato.

34. El compuesto según la reivindicación 33, en donde el compuesto es un hidrato.

35. El compuesto según la reivindicación 32, en donde el compuesto es:



36. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-ilo y 1-hidroxiisoquinolin-5-ilo.

37. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 5 y al menos uno de un portador farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

38. La composición farmacéutica según la reivindicación 37, en donde la composición es una forma de dosificación oral sólida.

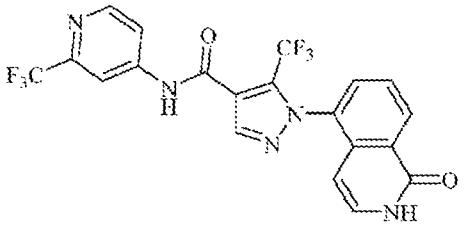
39. La composición farmacéutica según la reivindicación 37, en donde la composición es un jarabe, un elixir o una suspensión.

40. El compuesto según la reivindicación 5 para uso en el tratamiento de una enfermedad, síndrome, afección o trastorno, en donde la inhibición de MALT1 produce un efecto sobre dicha enfermedad, síndrome, afección o trastorno.

41. El compuesto según la reivindicación 5 para uso en el tratamiento de una enfermedad, síndrome, afección o trastorno, en donde dicha enfermedad, síndrome, afección o trastorno se selecciona del grupo que consiste en linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), linfoma de células del manto (LCM), linfoma folicular (LF) y linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (LTLAM), artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (APs), psoriasis (Ps), colitis ulcerosa (CU), enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico (LES), asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

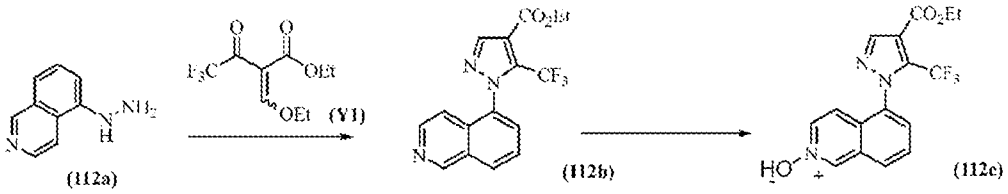
42. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 37-39 para uso en el tratamiento de una enfermedad, síndrome, afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), linfoma de células del manto (LCM), linfoma folicular (LF) y linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (LTLAM), artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (APs), psoriasis (Ps), colitis ulcerosa (CU), enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico (LES), asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

43. Un proceso para la preparación de un compuesto que es



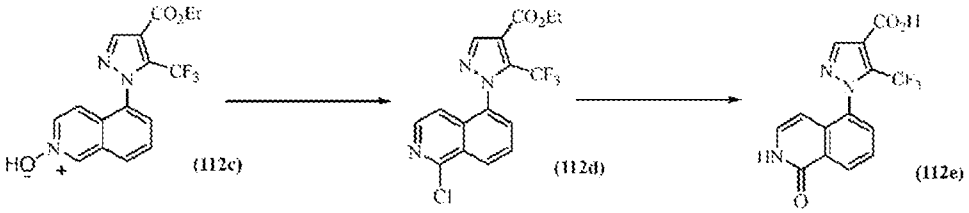
que comprende las etapas de:

(i)



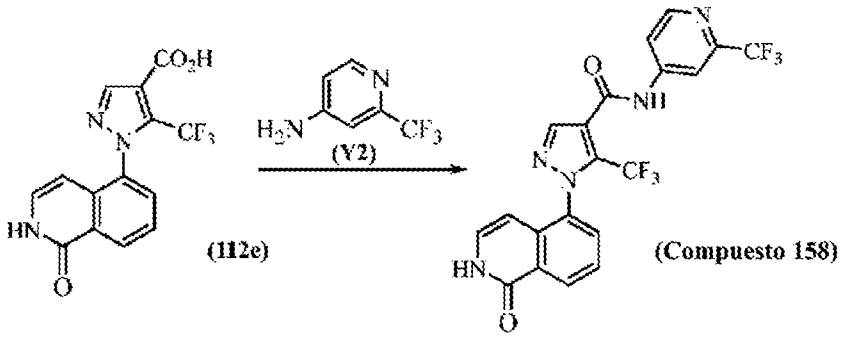
hacer reaccionar (112a) con el producto intermedio (Y1) para producir (112b); a continuación, oxidar (112b) con mCPBA para producir (112c);

(ii)



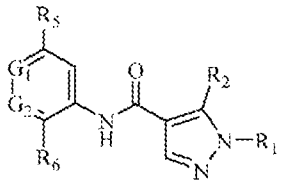
convertir (112c) en (112d) en presencia de $POCl_3$; tratar posteriormente (112d) con ácido clorhídrico concentrado; para producir (112e);

(iii)



hacer reaccionar (112e) con (Y2), en presencia de $POCl_3$ y un disolvente orgánico; para producir el compuesto 158.

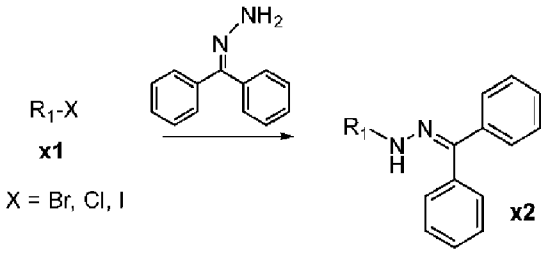
44. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia)



fórmula (Ia)

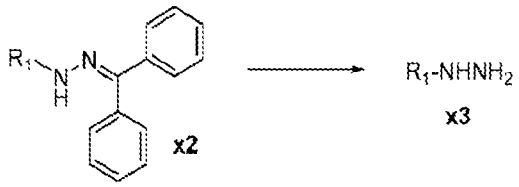
en donde R_1 es 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-ilo; R_2 es CF_3; G1 es N; G_2 es $C(R_3)$
en donde R_3 es trifluorometilo; R_5 y R_6 son hidrógeno;
comprendiendo el proceso de preparación las etapas de:

(i)



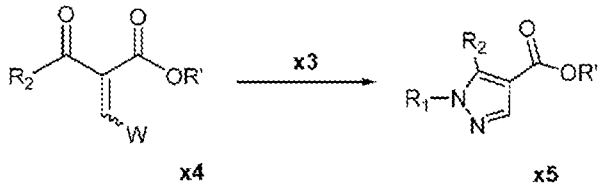
hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula x1 (en donde X es bromo, cloro o yodo) con benzofenona hidrazina, en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base, para proporcionar una hidrazina de fórmula x2;

(ii)



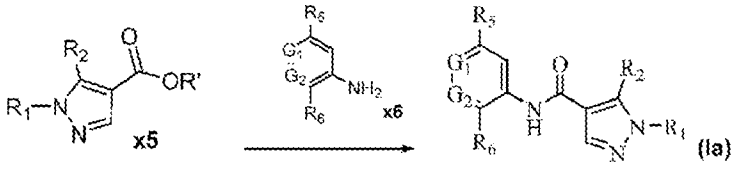
someter a hidrólisis ácida una hidrazina de fórmula x2 para proporcionar una hidrazina de fórmula x3;

(iii)



hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula x4 (en donde R' es alquilo C_{1-4} y W es OEt o NMe_2) con una hidrazina de fórmula x3 para proporcionar un pirazol de fórmula x5;

(iv)



someter a hidrólisis un pirazol de fórmula x5; a continuación, convertir en un compuesto de fórmula (Ia) mediante acoplamiento con un producto intermedio de fórmula x6.