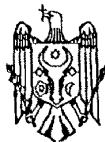




MD/EP 3390395 T2 2021.02.28

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3390395 (13) T2

(51) Int. Cl: C07D 405/14 (2006.01.01)
A61K 31/415 (2006.01.01)
A61K 31/4155 (2006.01.01)
C07D 231/14 (2006.01.01)
C07D 401/04 (2006.01.01)
C07D 401/06 (2006.01.01)
C07D 403/04 (2006.01.01)
C07D 405/04 (2006.01.01)
C07D 405/06 (2006.01.01)
C07D 405/08 (2006.01.01)
C07D 413/06 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2018 1001 (22) Data de depozit: 2016.12.16 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16816363.2, 2016.12.16 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3390395, 2018.10.24 (31) Numărul cererii prioritare: 201522245; 201613945 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.12.16; 2016.08.15 (33) Țara cererii prioritare: GB; GB	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 02/2021, 2021.02.28 (80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 37/2020, 2020.09.09 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 11/2018, 2018.11.30
(71) Solicitant: LOXO ONCOLOGY, INC., US (72) Inventator: GUISTOT Nicolas, GB (73) Titular: LOXO ONCOLOGY, INC., US (74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru	

(54) Compuși utili ca inhibitori ai kinazei
(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la noi compuși. Compușii invenției sunt inhibitori ai tirozin kinazei. Specific, compușii invenției sunt utili ca inhibitori ai tirozin kinazei Bruton (BTK). Invenția reflectă de asemenea utilizarea compușilor pentru tratarea afecțiunilor tratabile

2
prin inhibarea tirozin kinazei Bruton, de exemplu cancer, limfom, leucemie și boli imunologice.
Revendicări: 21

MD/EP 3390395 T2 2021.02.28

(54) Compounds useful as kinase inhibitors**(57) Abstract:**

¹
This invention relates to novel compounds. The compounds of the invention are tyrosine kinase inhibitors. Specifically, the compounds of the invention are useful as inhibitors of Bruton's tyrosine kinase (BTK). The invention also contemplates the use

²
of the compounds for treating conditions treatable by the inhibition of Bruton's tyrosine kinase, for example cancer, lymphoma, leukemia and immunological diseases.

Claims: 21

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

Această invenție se referă la compuși. Mai specific, invenția se referă la compuși utili ca inhibitori ai kinazei, împreună cu procedee pentru a prepara compușii și la utilizările compușilor. Specific, invenția se referă la inhibitori ai tirozin kinazei Bruton (BTK).

FUNDAL

Kinazele sunt o clasă de enzime care controlează transferul grupărilor fosfat de la grupări donator fosfat, de exemplu ATP, la substraturi specifice. Protein kinazele sunt un subset larg de kinaze care joacă un rol central în reglarea unei largi varietăți de semnalizare celulară și procedee și BTK este o astfel de protein kinază.

BTK este un membru al familiei Tec înrudită cu src de tirozin kinaze citoplasmatică. BTK joacă un rol cheie în calea de semnalizare a receptorilor celulelor B (BCR) a celulelor B, care este necesară pentru dezvoltarea, activarea și supraviețuirea celulelor B. Inhibitorii BTK au fost, prin urmare, dezvoltați cu scopul de a trata tumorile maligne ale celulelor B care sunt dependente de semnalizarea BCR, cum ar fi leucemia limfocitară cronică (CLL) și limfomul non-Hodgkin (NHL) (Buggy 2012). BTK este de asemenea exprimată în celule mieloide specifice incluzând, monocite/macrofage, neutrofile și mastocite. În aceste celule mieloide, BTK a fost indicată în activarea mediată de complexul imun al FcγR și FcεR, despre care se crede că contribuie la patogeneza artritei reumatoide (RA) (Whang 2014). În plus, BTK este necesară pentru maturarea celulelor osteoclaste și astfel inhibarea BTK ar putea preveni eroziunea osoasă asociată cu RA. Rolul critic al BTK atât în celulele B cât și în celulele mieloide a condus ca BTK să devină o țintă atractivă nu numai pentru tratamentul tumorilor maligne ale celulelor B, ci și pentru tratamentul bolilor autoimune.

Ibrutinib este un inhibitor ireversibil al BTK care a fost aprobat pentru tratamentul CLL, limfomului cu celule de manta (MCL) și macroglobulinemiei Waldenstrom (WM). Deși Ibrutinib a fost divulgat pentru prima dată, a existat o serie de cereri de brevete în legătură cu structuri strâns legate de Ibrutinib, de exemplu, a se vedea WO 2012/158843, WO 2012/158764, WO 2011/153514, WO 2011/046964, US 2010/0254905, US 2010/0144705, US 7718662, WO, 2008/054827 și WO 2008/121742.

În plus, inhibitori ai Btk sunt divulgați în WO 2013/010136, US 9090621, WO 2014/068527, WO 2014/082598, CN 105085474, WO 2015/048662, WO 2015/127310, WO 2015/095099 și US 2014/221333. Inhibitori ai kinazei sunt de asemenea divulgați în US 6660744, US 2002/0156081, US 2003/0225098 și WO 01/19829.

Ibrutinib se leagă de asemenea ireversibil la tirozin kinază inductibilă a interleukinei-2 (ITK) (Dubovsky 2013). ITK joacă un rol critic în funcționarea celulei killer natural (NK) stimulată de FcR care este necesară pentru citotoxicitatea mediată de celulă NK dependentă de anticorp (ADCC). ADCC este mecanismul pe care anticorpii anti-CD20, cum ar fi rituximab se crede că îl activează și ibrutinib s-a arătat că antagonizează acest mecanism *in vitro* (Kohrt 2014). Deoarece chimioterapia de combinație cu rituximab este standardul actual de îngrijire în malignitățile celulelor B, ar fi de dorit să existe un inhibitor al BTK cu selectivitate ridicată pentru BTK în raport cu ITK.

În clinică, reacțiile adverse au inclus fibrilație atrială, diaree, erupții cutanate, artralgie și sângerări (prospect IMBRUVICA 2014). Inhibitorii cunoscuți ai BTK, de exemplu ibrutinib sunt de asemenea cunoscuți a avea efecte secundare gastrointestinale, care sunt considerate a fi un rezultat al unei activități secundare de inhibare a EGFR. Este prin urmare dezirabil a avea un inhibitor BTK cu inhibare ridicată a BTK și inhibare scăzută a EGFR pentru a reduce sau a evita efectele secundare gastrointestinale.

Inhibitorii BTK ireversibili și reversibili covalenți țintesc în mod special un rest de cisteină C481 din cadrul BTK. După tratament cu ibrutinib, au apărut cazuri de rezistență primară și secundară. În literatură au fost raportate mutații în cadrul BTK cum ar fi C481S, C481Y, C481R, C481F ce interferează în mod clar cu legarea medicamentului (Woyach 2014; Maddocks 2015). S-a prezis că incidența rezistenței observate va crește pe măsură ce utilizarea clinică în afara studiilor clinice se extinde în timp (Zhang 2015).

Prin urmare, un obiectiv al prezentei invenții este de a oferi inhibitori ai BTK cu un mod de legare diferit, mai ales inhibitori reversibili. În plus, invenția își propune să ofere inhibitori ai BTK cu selectivitate ridicată pentru inhibarea BTK în raport cu inhibarea EGFR și ITK.

Mai mult, un scop al anumitor variante ale acestei invenții este să ofere noi tratamente pentru cancer. În special, un anumit exemplu de realizare al acestei invenții are ca scop furnizarea de compuși care au activitate comparabilă cu tratamentele existente pentru cancer, dar care sunt,

de asemenea, eficienți împotriva mutațiilor. Unul din aspectele invenției se concentrează pe furnizarea de inhibitori ai BTK eficienți împotriva mutațiilor C481.

Un obiectiv al unor variante de realizare ale acestei invenții este de a furniza compuși care prezintă citotoxicitate redusă în raport cu compușii din stadiul tehnicii și terapiile existente.

Un alt obiectiv al anumitor variante de realizare ale acestei invenții este de a furniza compuși care au un profil farmacocinetic convenabil și o durată de acțiune adecvată după dozare. Un alt obiectiv al anumitor variante de realizare ale acestei invenții este de a furniza compuși în care fragmentul sau fragmentele metabolizate ale medicamentului după absorbție sunt GRAS (Generally Regarded As Safe)..

Anumite realizări din prezenta invenție satisfac unele sau toate din obiectivele de mai sus.

SCURT REZUMAT AL DIVULGĂRII

În conformitate cu prezenta invenție sunt furnizați compuși descriși mai jos. Mai mult, invenția oferă compuși capabili să inhibe tirozin kinaza Bruton (BTK) și utilizarea acestor compuși în inhibarea BTK. Invenția furnizează compuși pentru utilizare în tratarea unei afecțiuni care este modulată de BTK.

Intr-un prim aspect al invenției este prevăzut un compus conform formulei (II), așa cum s-a definit în revendicările, sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestuia:
în care 0, 1 sau 2 dintre A^1 , A^2 , A^4 și A^5 sunt selectați în mod independent dintre N și restul sunt CR^7 .

R^1 reprezintă o grupare selectată dintre: alchil C_{1-8} , haloalchil C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , alchil C_{2-8} eter, -C(O) R^A , grupare carbociclică C_{3-10} , grupare heterociclică cu 3 până la 10 membri, alchil C_{1-8} substituit cu grupare carbociclică C_{3-10} , și alchil C_{1-8} substituit cu o grupare heterociclică cu 3 până la 10 membri, în care fiecare din grupările menționate anterior sunt nesubstituite sau substituite cu 1 până la 5 substituenți selectați în mod independent dintre: halo, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alchil C_{2-4} eter, -OR^A, -NR^AR^B, =O, -OC(O) R^A , -C(O) R^A , -C(O)OR^A, -NR^AC(O) R^B , -C(O)NR^AR^B, -NR^AS(O)₂R^B, -S(O)₂NR^AR^B, benzoi, un heterocicloaril cu 5 sau 6 membri, un inel heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri, alchil C_{1-4} substituit cu -OR^A și alcoxi C_{1-4} substituit cu -OR^A, sau un singur atom din R^1 este substituit de două ori astfel încât formează un inel heterocicloalchil sau cicloalchil cu 3 până la 6 membri;

R^2 este NH₂;

R^3 este C(O)NH₂;

R^{4a} și R^{4b} sunt H;

R^5 este H sau alchil C_{1-4} ;

R^6 este o grupare selectată dintre: un fenil sau un inel heteroaril cu 5 sau 6 membri, substituit sau nesubstituit în care, când este substituit, R^6 conține de la 1 până la 5 substituenți selectați în mod independent la fiecare apariție dintre: halo, -OR^I, -NR^IR^J, -CN, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , și alchil C_{1-6} substituit cu -OR^I;

R^7 este selectat dintre: H, halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , și alchil C_{1-6} substituit cu -OR^H; m este 1;

R^A și R^B sunt, la fiecare apariție, selectați în mod independent dintre: H, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , fenil, benzil, sau alchil C_{1-4} substituit cu -OR^H;

R^I și R^J sunt în mod independent la fiecare apariție selectați dintre: H, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} și alchil C_{1-4} substituit cu -OR^H; și

R^H este selectat dintre H sau alchil C_{1-4} .

În realizări 0 sau 1 dintre A^1 , A^2 , A^4 și A^5 sunt N, dintre A^1 , A^2 , A^4 și A^5 rămași 0 sau 1 sunt CR^7 și restul sunt CH.

În realizări A^1 , A^4 și A^5 sunt CH și A^2 este CR^7 și R^7 este selectat dintre fluoro, metil, metoxi, sau -CH₂OH. În realizări A^2 , A^4 și A^5 sunt CH și A^1 este CR^7 și R^7 este selectat dintre H, fluoro, metil, metoxi, sau -CH₂OH. În realizări A^1 , A^4 și A^5 sunt CH și A^2 este N. În realizări A^2 , A^4 și A^5 sunt CH și A^1 este N. În realizări A^1 și A^5 sunt CH și A^2 și A^4 sunt N. În realizări A^1 și A^5 sunt N și A^2 și A^4 sunt CH. În realizări A^1 și A^4 sunt CH și A^2 și A^5 sunt N. În realizări A^1 și A^2 sunt CH și A^4 și A^5 sunt N.

În realizări A^1 și A^5 sunt CH și A^2 și A^4 sunt CR^7 și R^7 este selectat dintre fluoro, metil, metoxi, sau -CH₂OH. În realizări A^1 și A^2 sunt CH și A^4 și A^5 sunt CR^7 și R^7 este selectat dintre fluoro, metil, metoxi, sau -CH₂OH. În realizări A^2 și A^4 sunt CH și A^1 și A^5 sunt CR^7 și R^7 este selectat dintre fluoro, metil, metoxi, sau -CH₂OH. În realizări A^1 și A^4 sunt CH și A^2 și A^5 sunt CR^7 și R^7 este selectat dintre fluoro, metil, metoxi, sau -CH₂OH.

Opțional, R^7 poate fi selectat dintre: H, halo, alchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , și alchil C_{1-6} substituit cu $-OR^H$. Preferabil, R^7 poate fi selectat dintre: H, fluoro, metil, metoxi, și $-CH_2OH$. Preferabil, R^7 este H.

În realizări R^6 este o grupare selectată dintre: un fenil sau un inel heteroaril cu 6 membri, substituit sau nesubstituit. Preferabil, R^6 este o grupare selectată dintre: un fenil sau un inel heteroaril cu 6 membri substituit, substituit cu 1 sau 2 (preferabil 1) grupări metoxi ($-OMe$).

În realizări R^6 este o grupare selectată dintre un: fenil, piridil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil, pirolil, pirazolil, imidazolil, furanil, tiofenil, oxazolil, tiazolil, izoxazolil, izotiazolil, triazolil, oxadiazolil, sau tiodiazolil, substituit sau nesubstituit.

Preferabil, R^6 este o grupare selectată dintre un: fenil, piridil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil, pirolil, pirazolil, imidazolil, furanil, tiofenil, oxazolil, tiazolil, izoxazolil, izotiazolil, triazolil, oxadiazolil, sau tiodiazolil, substituit, în care R^6 conține de la 1, 2 sau 3 substituenți selectați în mod independent la fiecare apariție dintre: halo, $-OR^I$, $-CN$, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , și alchil C_{1-6} substituit cu $-OR^I$, opțional R^I este selectat dintre: H, metil, etil, $-CF_3$, $-CH_2-OR^H$ și $-CH_2CH_2-OR^H$. Preferabil, R^I este H sau metil.

Așa cum se cunoaște de o persoană calificată, pe baza descrierii formulei structurale a compușilor conform invenției, R^6 este atașat la restul compusului invenției printr-o grupare carbonil ($-C(=O)-$). Când R^6 este substituit cu 1, 2 sau 3 substituenți R^6 este substituit cu gruparea carbonil (care conectează R^6 la restul compusului) și cu încă 1, 2 sau 3 substituenți. În realizări preferate unul dintre substituenți este substituit adiacent la $-C(=O)-$. Cu alte cuvinte, unul dintre substituenți este substituit în orto față de gruparea carbonil ($-C(=O)-$). Preferabil, substituentul dintre cei 1, 2 sau 3 substituenți care este substituit pe R^6 în orto față de gruparea carbonil este metoxi.

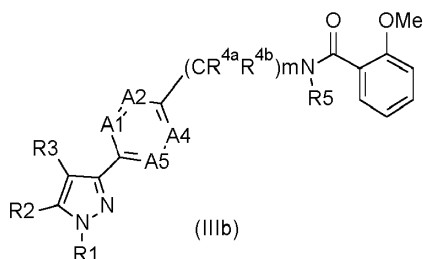
În realizări R^6 este: fenil sau piridil, substituit sau nesubstituit, (preferabil substituit. În realizări preferate în mod special R^6 este fenil substituit.

Preferabil, R^6 conține de la 1, 2 sau 3 substituenți, selectați în mod independent la fiecare apariție dintre: fluoro, cloro, metoxi, etoxi, izopropoxi, $-CN$, metil, etil, trifluorometil, trifluoroetil sau $-OCF_3$. În realizări, R^6 conține 1 sau 2 substituenți selectați în mod independent la fiecare apariție dintre: fluoro, metoxi sau metil. Preferabil, R^6 conține 1 substituent metoxi sau 2 substituenți care sunt fluoro și metoxi.

Un substituent preferat în mod special pentru R^6 este metoxi. Corespunzător, în realizări preferate R^6 este o grupare selectată dintre un: fenil, piridil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil, pirolil, pirazolil, imidazolil, furanil, tiofenil, oxazolil, tiazolil, izoxazolil, izotiazolil, triazolil, oxadiazolil, sau tiodiazolil, substituit cu metoxi. Opțional, R^6 este o grupare selectată dintre un: fenil, piridil, piridazinil, pirazinil sau pirimidinil, substituit cu metoxi.

Substituenții preferați în mod special pentru R^6 sunt metoxi și fluoro. Corespunzător, în realizări preferate R^6 este o grupare selectată dintre: un fenil, piridil, piridazinil, pirazinil, pirimidinil, pirolil, pirazolil, imidazolil, furanil, tiofenil, oxazolil, tiazolil, izoxazolil, izotiazolil, triazolil, oxadiazolil, sau tiodiazolil, substituit cu fluoro și metoxi. Opțional, R^6 este o grupare selectată dintre un fenil, piridil, piridazinil, pirazinil sau pirimidinil, substituit cu fluoro și metoxi.

R^6 poate fi metoxifenil sau fluorometoxifenil. R^6 poate fi metoxifenil. Așa cum se cunoaște de o persoană calificată, R^6 este atașat la restul compusului invenției printr-o grupare carbonil ($-C(=O)-$). Când R^6 este metoxi fenil gruparea fenil din R^6 este substituită cu gruparea carbonil (care conectează inelul fenil la restul compusului) și o grupare metoxi. În realizări preferate unde R^6 este metoxi fenil, gruparea metoxi este substituită adiacent la $-C(=O)-$. Cu alte cuvinte, gruparea metoxi este substituită în orto față de gruparea carbonil ($-C(=O)-$) Corespunzător, într-o realizare compușii conform formulei (II) sunt compuși cu formulele (IIIb):

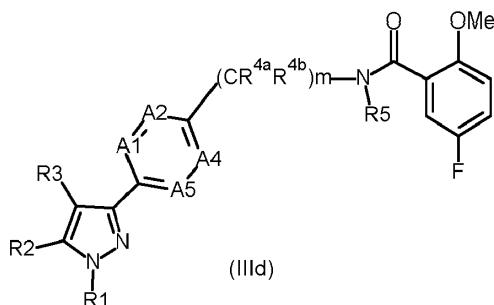


Prin urmare, în realizări preferate R^6 este 2-metoxifen-1-il.

R^6 poate fi fluorometoxifenil. Așa cum se cunoaște de o persoană calificată R^6 este atașat la restul compusului invenției printr-o grupare carbonil ($-C(=O)-$). Când R^6 este fluorometoxifenil, gruparea fenil din R^6 este substituită cu gruparea carbonil (care conectează inelul fenil la restul

compusului), o grupare fluoro și o grupare metoxi. În realizări preferate unde R⁶ este fluorometoxifenil, gruparea metoxi este substituită adiacent la -C(=O)- și gruparea fluoro este substituită opus grupării metoxi. Cu alte cuvinte, gruparea metoxi este substituită în orto față de gruparea carbonil (-C(=O)-) și gruparea fluoro este atașată în para față de gruparea metoxi.

5 Corespunzător, într-o realizare, compușii conform formulei (II) sunt compuși cu formulele (IIIId):



Prin urmare, în realizări preferate R⁶ este 5-fluoro-2-metoxifen-1-il.

În realizări R⁶ este 2-metoxifen-1-il sau 5-fluoro-2-metoxifen-1-il.

10 R⁵ poate fi H sau metil. Preferabil, R⁵ este H.

În realizări, m este 1, R^{4a} și R^{4b} sunt H, și R⁵ este H. În realizări, m este 1, R^{4a} și R^{4b} sunt H, R⁵ este H, și R⁶ este fluorometoxifenil sau metoxifenil. R⁷ poate fi selectat dintre: fluoro, metil, metoxi, și -CH₂OH.

15 În realizări, m este 1, R^{4a} și R^{4b} sunt H, și R⁵ este H. În realizări, m este 1, R^{4a} și R^{4b} sunt H, R⁵ este H, și R⁶ este metoxifenil. R⁷ poate fi selectat dintre: fluoro, metil, metoxi, și -CH₂OH.

În realizări, m este 1, R^{4a} și R^{4b} sunt H, R⁵ este H, și R² este NH₂ și R³ este -C(O)NH₂. În realizări, m este 1, R^{4a} și R^{4b} sunt H, R⁵ este H, R⁶ este fluorometoxifenil sau metoxifenil, R² este NH₂, și R³ este -C(O)NH₂. În realizări, m este 1, R^{4a} și R^{4b} sunt H, R⁵ este H, R⁶ este metoxifenil, R² este NH₂, și R³ este -C(O)NH₂.

20 R¹ reprezintă o grupare selectată dintre: alchil C₁₋₈, haloalchil C₁₋₈, alchil C₂₋₈ eter, -C(O)R^A, grupare carbociclică C₃₋₁₀, grupare heterociclică cu 3 până la 10 membri, alchil C₁₋₈ substituit cu grupare carbociclică C₃₋₁₀, și alchil C₁₋₈ substituit cu grupare heterociclică cu 3 până la 10 membri, în care fiecare din grupările menționate anterior sunt nesubstituie sau substituite cu 1 până la 5 substituenți selectați dintre: halo, alchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alchil C₂₋₄ eter, -OR^A, =O, -C(O)OR^A, -C(O)NR^AR^B, un inel heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri, alchil C₁₋₄ substituit cu -OR^A, alcoxi C₁₋₄ substituit cu -OR^A; in care R^A și R^B sunt selectați în mod independent dintre: H, alchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, benzil sau alchil C₁₋₄ substituit cu -OR^H.

30 R¹ reprezintă o grupare selectată dintre: alchil C₁₋₈, haloalchil C₁₋₈, alchil C₂₋₈ eter, -C(O)R^A, grupare carbociclică C₃₋₁₀, grupare heterociclică cu 3 până la 10 membri, alchil C₁₋₈ substituit cu grupare carbociclică C₃₋₁₀, și alchil C₁₋₈ substituit cu grupare heterociclică cu 3 până la 10 membri, în care fiecare din grupările menționate anterior sunt nesubstituie sau substituite cu 1 până la 5 substituenți selectați dintre: halo, alchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alchil C₂₋₄ eter, -OR^A, =O, -C(O)OR^A, alchil C₁₋₄ substituit cu -OR^A, alcoxi C₁₋₄ substituit cu -OR^A; in care R^A este selectat dintre: H, alchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, benzil sau alchil C₁₋₄ substituit cu -OR^H.

40 R¹ reprezintă o grupare selectată dintre: alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, alchil C₂₋₆ eter, -C(O)R^A, cicloalchil C₃₋₁₀ (preferabil cicloalchil C₃₋₆), aril C₆₋₁₀ (preferabil fenil sau indanil), heterocicloalchil cu 3 până la 10 membri (opțional 3 până la 6 membri), heteroaril cu 3 până la 10 membri (opțional 3 până la 6 membri, de exemplu cu 5 sau 6 membri), alchil C₁₋₆ substituit cu cicloalchil C₃₋₁₀ (preferabil cicloalchil C₃₋₆), alchil C₁₋₆ substituit cu aril C₆₋₁₀ (preferabil fenil), alchil C₁₋₆ substituit cu heterocicloalchil cu 3 până la 10 membri (opțional 3 până la 6 membri), și alchil C₁₋₆ substituit cu heteroaril cu 3 până la 10 membri (opțional 3 până la 6 membri, de exemplu cu 5 sau 6 membri), în care fiecare din grupările menționate anterior sunt nesubstituie sau substituite cu 1 până la 5 substituenți selectați dintre: halo, alchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alchil C₂₋₄ eter, -OR^A, =O, -C(O)OR^A, -C(O)NR^AR^B, un inel heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri, alchil C₁₋₄ substituit cu -OR^A, alcoxi C₁₋₄ substituit cu -OR^A, in care R^A este selectat dintre: H, alchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, benzil sau alchil C₁₋₄ substituit cu -OR^H.

50 În realizări R¹ este selectat dintre substituit sau nesubstituit: metil, etil, izo-propil, propil, hexil, *terț*-hexil, *terț*-butil, trifluoroetil, trifluoropropil, trifluorobutil, difluoropropil, cloropropil, propil eter, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclopentenil, ciclohexil, indanil, biciclo[3.1.0]hexil,

5

10

15

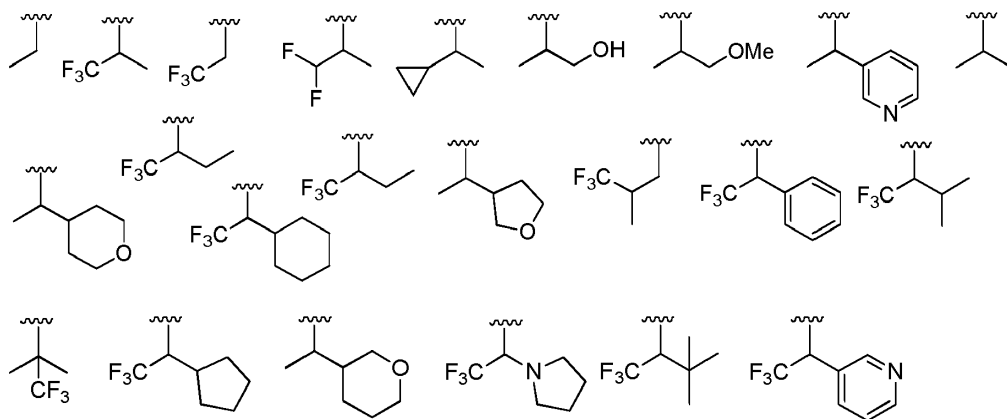
25

30

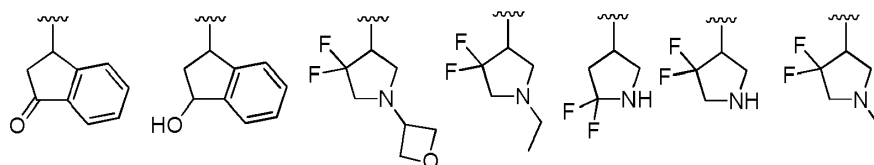
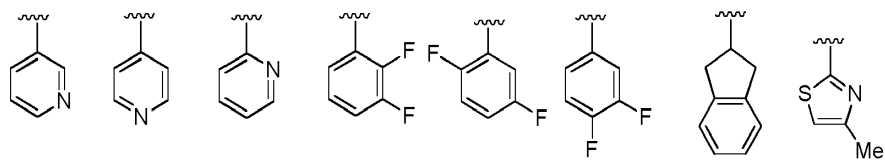
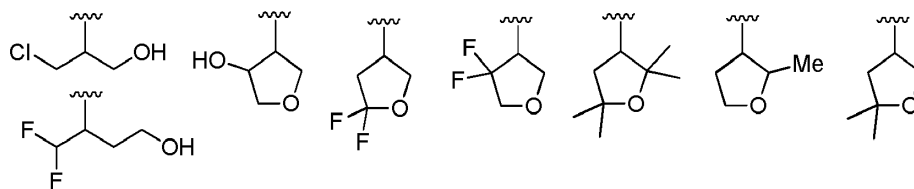
35

40

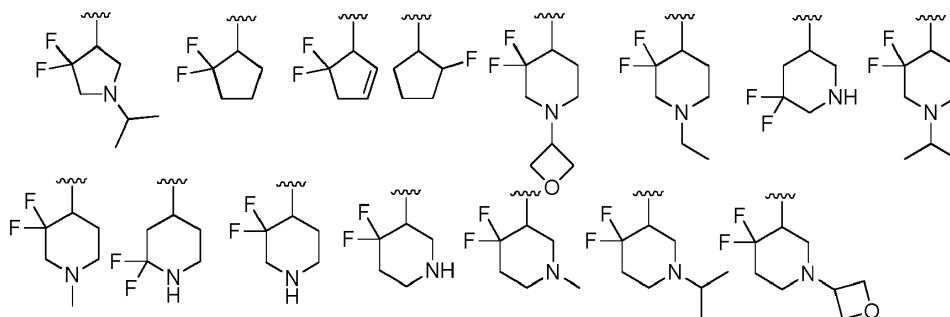
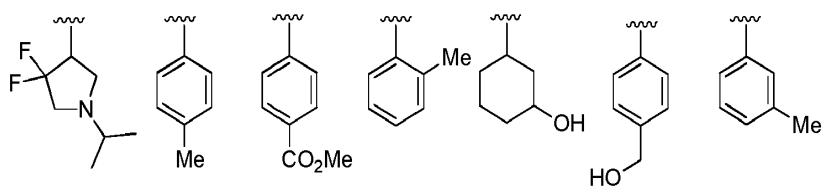
45



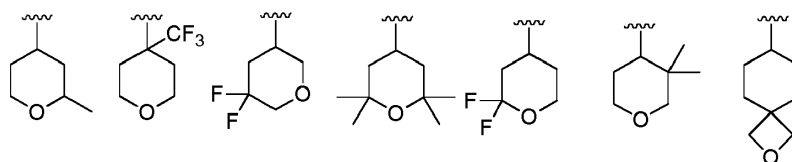
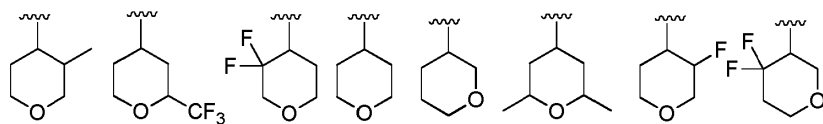
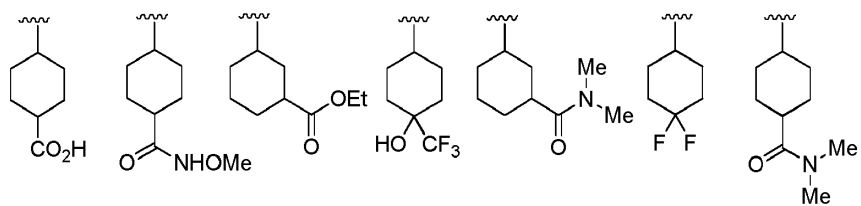
8



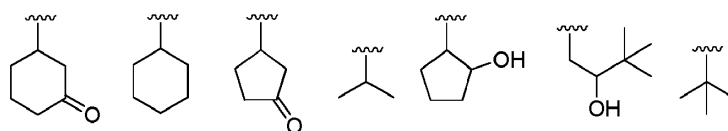
5

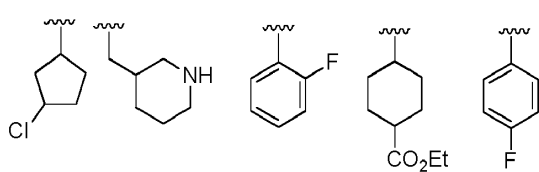
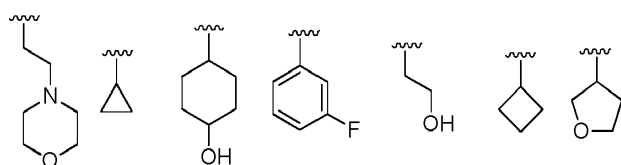
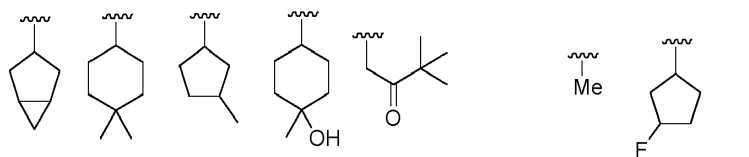
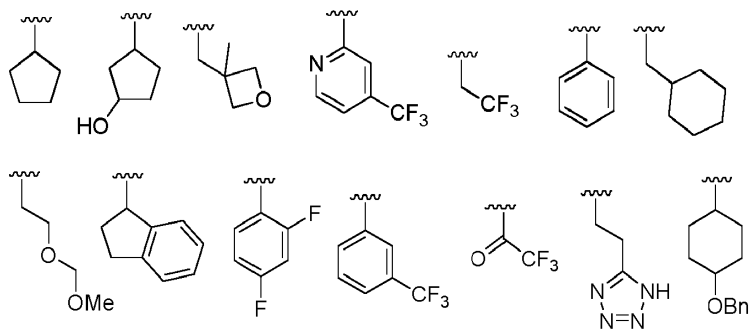


10

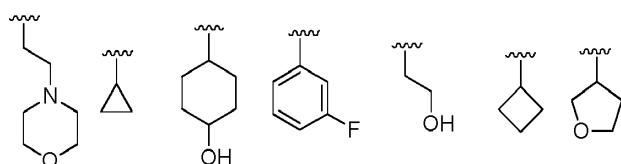
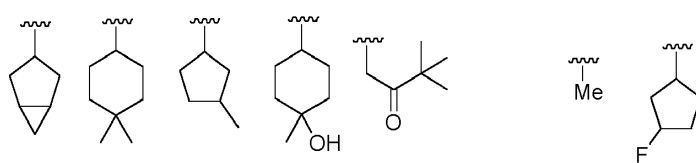
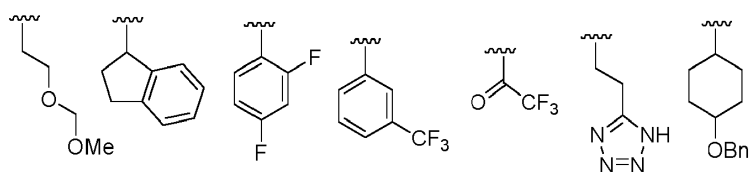
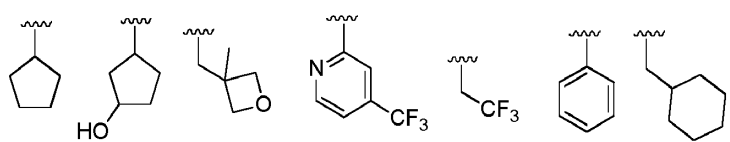
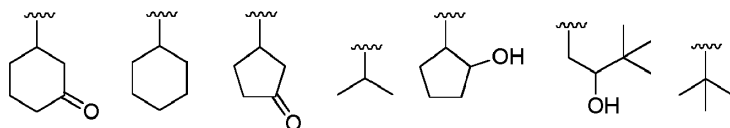


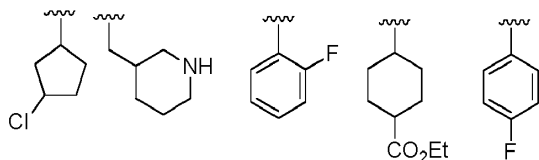
15





R¹ poate fi selectat dintre:

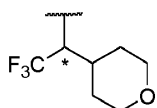
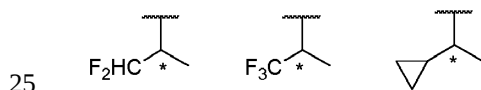
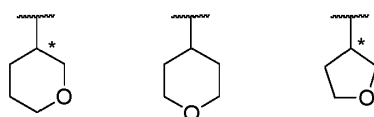
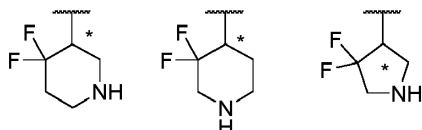
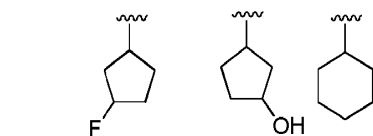
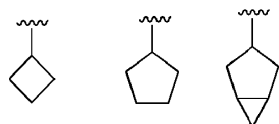
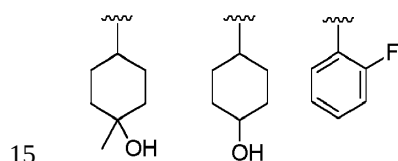




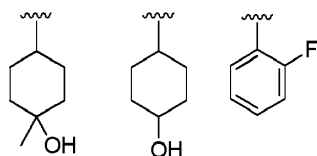
- 5 În realizări R^1 este selectat dintre: grupare carbociclică C_{3-10} substituită sau nesubstituită, în care când R^1 este substituit, este substituit cu 1 până la 5 substituenți selectați dintre: halo, alchil C_{1-4} , sau $-OR^A$, în care R^A este selectat dintre H sau alchil C_{1-4} .

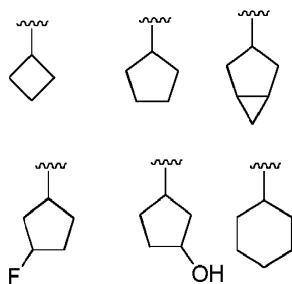
În realizări R^1 este selectat dintre: cicloalchil C_{3-6} sau fenil, substituit sau nesubstituit, în care când este substituit, R^1 este substituit cu 1 până la 5 substituenți selectați dintre: halo, alchil C_{1-4} , sau $-OR^A$, în care R^A este selectat dintre H sau alchil C_{1-4} .

- 10 În realizări preferate R^1 este selectat dintre: ciclohexil, fenil, ciclobutil, ciclopentil, biciclo[3.1.0]hexil, piperidinil, pirolidinil, tetrahidropiranil, tetrahydrofuranil, difluoroizopropil, trifluoroizopropil, (ciclopropil)etil, sau (tetrahidropiranil)etil, substituit sau nesubstituit. Corespunzător, R^1 poate fi selectat dintre:



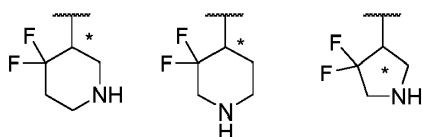
- 30 În realizări preferate R^1 este selectat dintre: ciclohexil, fenil, ciclobutil, ciclopentil sau biciclo[3.1.0]hexil, substituit sau nesubstituit. Preferabil, R^1 poate fi selectat dintre:



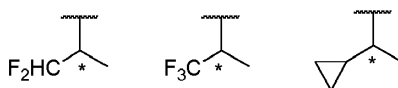
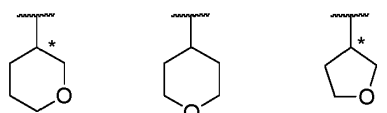


5

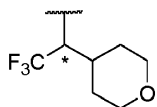
În realizări preferate R^1 este selectat dintre: piperidinil, pirolidinil, tetrahidopirasil, tetrahidrofuranil, difluoroizopropil, trifluoroizopropil, (ciclopropil)etil, sau (tetrahidopirasil)etil, substituit sau nesubstituit. Corespunzător, R^1 poate fi selectat dintre:



10

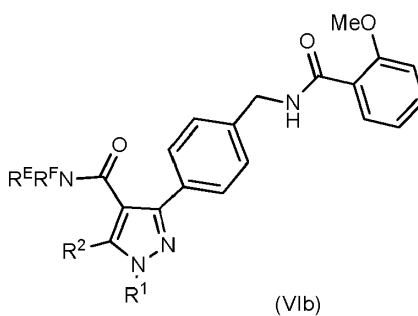
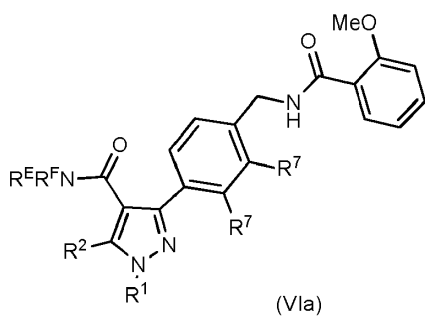


15



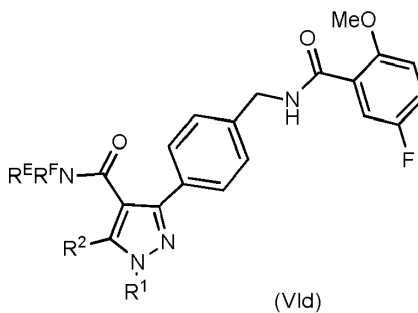
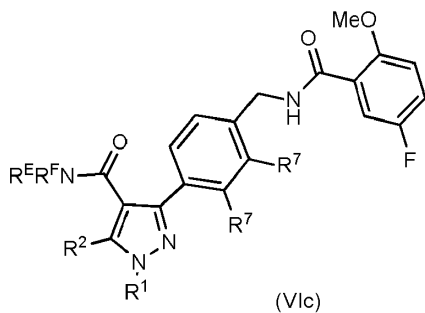
Într-o realizare compusul conform formulei (II) poate fi dintre compuși cu formulele (VIa) și (VIb) sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, cu $R^E = R^F = H$:

20

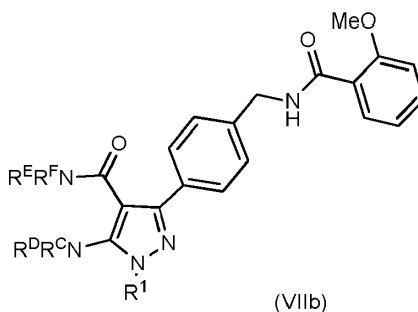
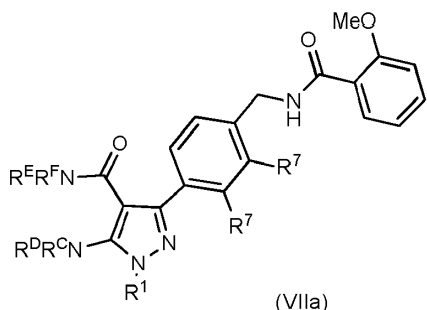


Alternativ, compusul conform formulei (II) poate fi dintre compuși cu formulele (VIc) și (VIId) sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, cu $R^E = R^F = H$:

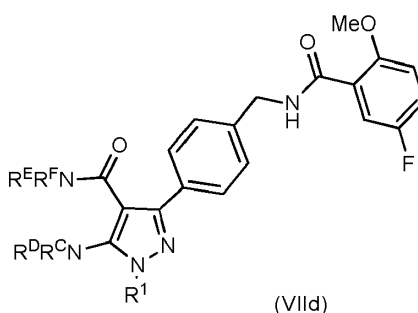
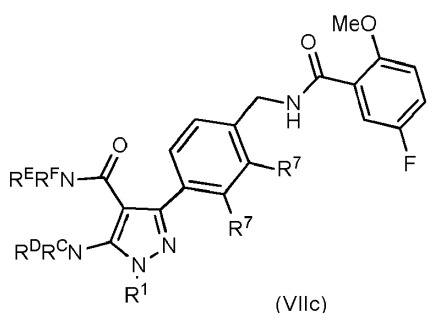
25



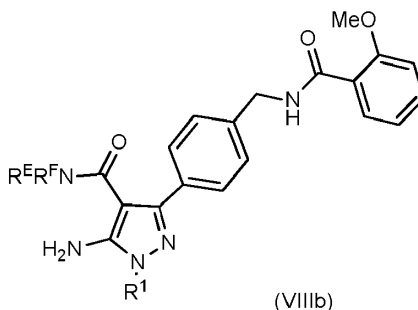
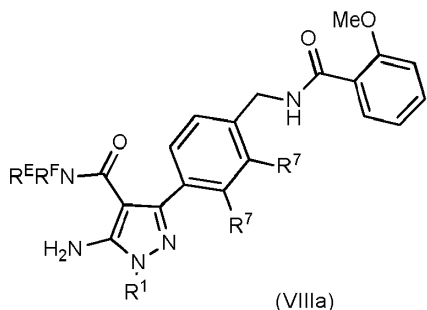
Intr-o realizare compusul conform formulei (II) poate fi dintre compuși cu formulele (VIIa) și (VIIb) sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, cu $R^C = R^D = R^E = R^F = H$:



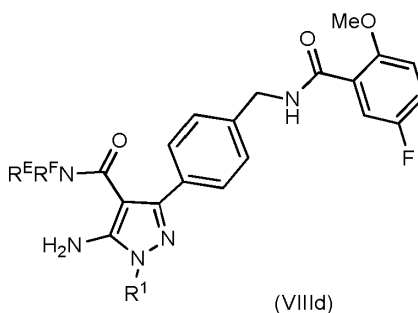
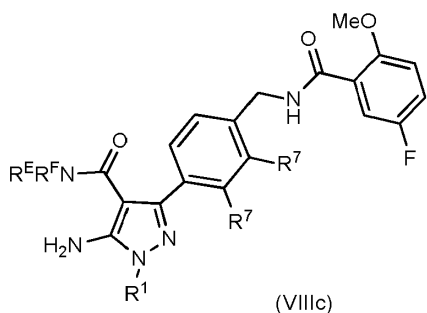
Aternativ, compusul conform formulei (II) poate fi dintre compuși cu formulele (VIIc) și (VIId) sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, cu $R^C = R^D = R^E = R^F = H$:



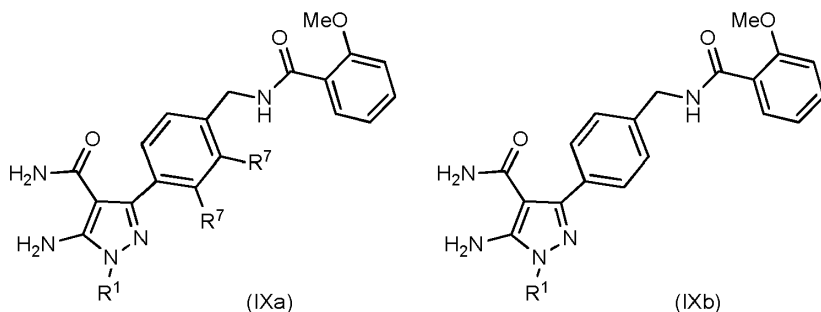
Intr-o realizare compusul conform formulei (II) poate fi dintre compuși cu formulele (VIa) și (VIIf) sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, cu $R^E = R^F = H$:



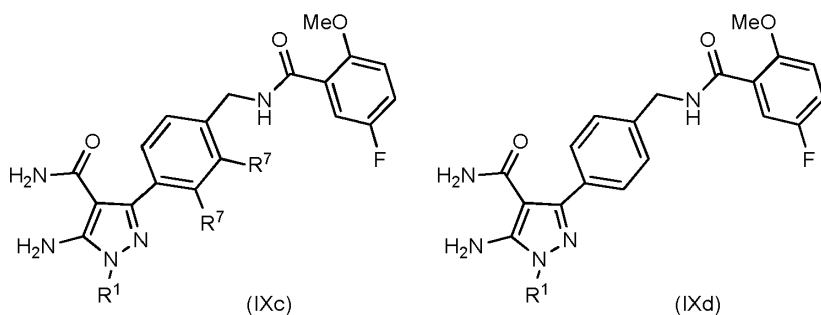
Alternativ, compusul conform formulei (II) poate fi dintre compuși cu formulele (VIIc) și (VIId) sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, cu $R^E = R^F = H$:



Intr-o realizare compusul conform formulei (II) poate fi dintre compuși cu formulele (IXa) și (IXb) sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora

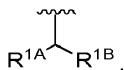


Alternativ, compusul conform formulei (II) poate fi dintre compuși cu formulele (IXc) și (IXd) sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora

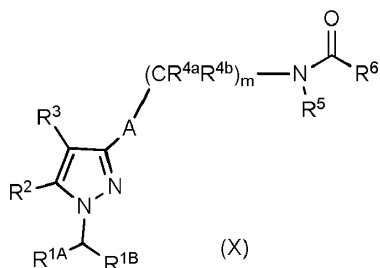


Pentru compușii cu formulele (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (VIc), (VIIc), (VIIIc), și (IXc) R^7 poate fi așa cum s-a definit în altă parte aici, preferabil R^7 poate fi selectat dintre: H, fluoro, metil, metoxi, și $-CH_2OH$.

Într-o realizare a invenției, R^1 preferat în mod special, este



Corespunzător, compusul conform formulei (II) poate fi un compus cu formula (X) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia:



în care R^{1A} este selectat dintre alchil C_{1-2} sau haloalchil C_{1-2} și R^{1B} este selectat dintre alchil C_{1-4} nesubstituit, haloalchil C_{1-4} , alchil C_{1-4} substituit cu OH, alchil C_{1-4} substituit cu OMe, heteroaril cu 5 sau 6 membri, inel heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri, fenil, sau grupare carbociclică C_{3-10} (cum ar fi un inel cicloalchil cu 3 până la 10 membri); cu condiția că atunci când R^{1A} este alchil C_{1-2} atunci R^{1B} nu este alchil C_{1-4} nesubstituit.

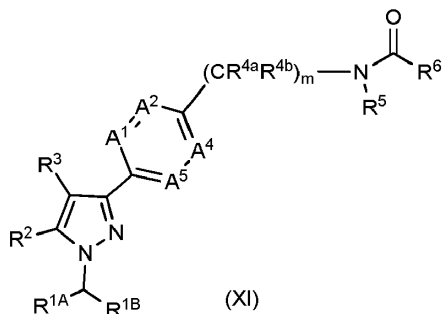
Preferabil, R^{1A} este selectat dintre metil, difluorometil sau trifluorometil, și R^{1B} este selectat dintre metil, etil, propil, trifluorometil, difluorometil, trifluoret, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OMe$, piperidinil, piperidinil, tetrahidrofuranyl, tetrahidropiranyl, piridinil, fenil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil; cu condiția că atunci când R^{1A} nu este metil atunci R^{1B} nu este metil, etil, sau propil. În realizări, R^{1A} este trifluorometil.

Preferabil, R^{1A} este selectat dintre metil sau trifluorometil, și R^{1B} este selectat dintre metil, etil, propil, trifluorometil, difluorometil, trifluoret, $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, piperidinil, piperidinil, tetrahidrofuranyl, tetrahidropiranyl, piridinil, fenil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau

ciclohexil; cu condiția că atunci când R^{1A} nu este metil atunci R^{1B} nu este metil, etil, sau propil. În realizări, R^{1A} este trifluorometil.

Compușii conform formulei (II) pot fi compuși cu formula (XI) sau săruri acceptabile farmaceutice ale acestora:

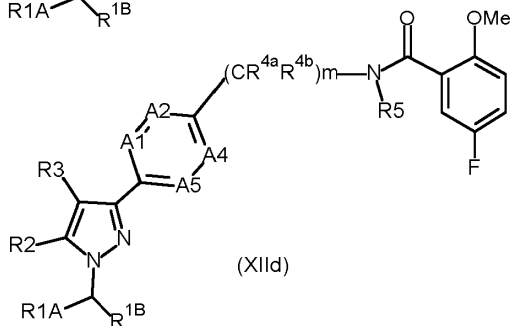
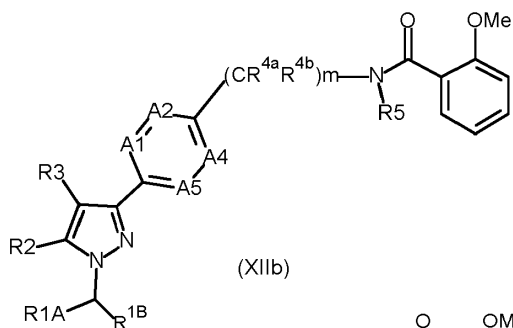
5



în care 0, 1 sau 2 dintre A^1 , A^2 , A^4 și A^5 sunt selectați în mod independent dintre N și restul sunt CR^7 .

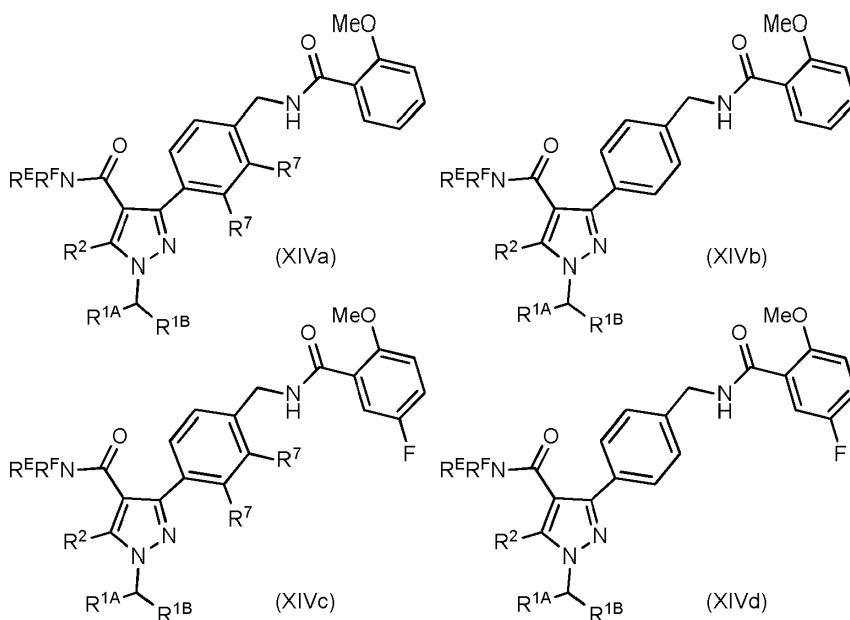
10

Într-o realizare compușii conform formulei (II) sunt compuși cu formulele (XIId), și (XIIId):

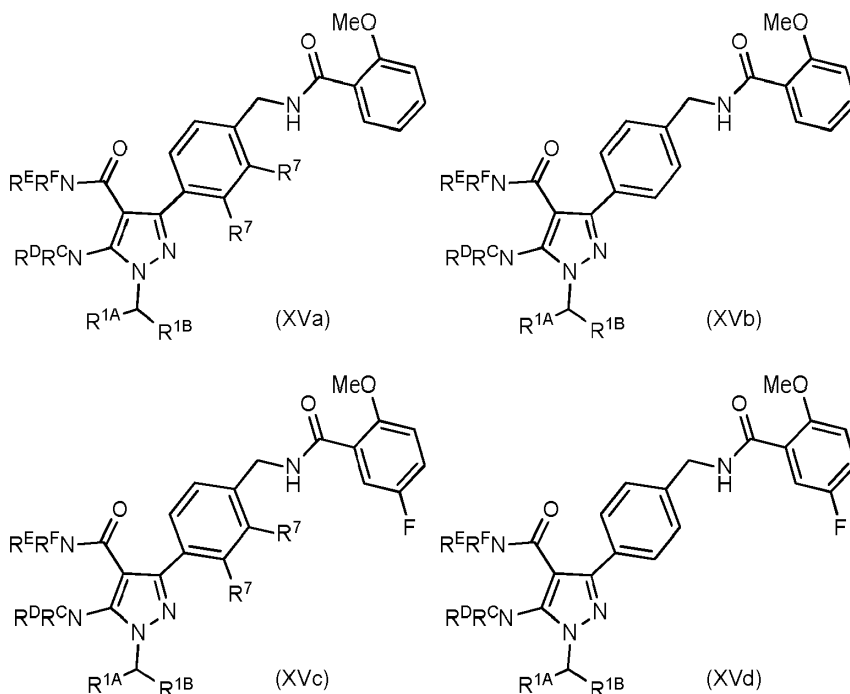


15

Într-o realizare compusul conform formulei (II) poate fi dintre compuși cu formulele (XIVa), (XIVb), (XIVc) și (XIVd) sau săruri acceptabile farmaceutice ale acestora, cu $R^E = R^F = H$:



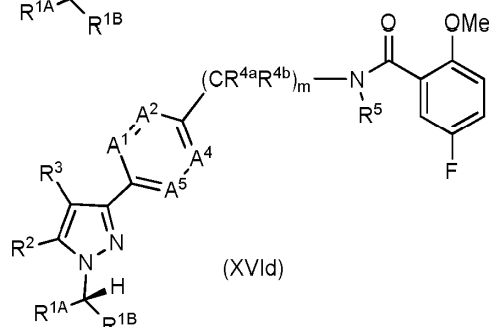
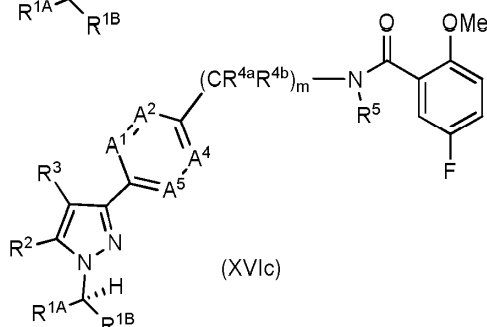
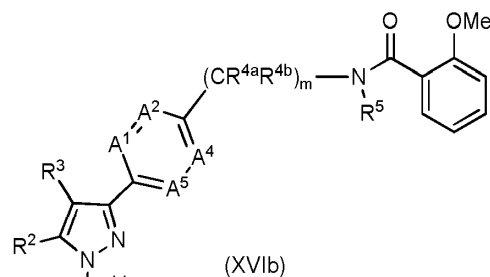
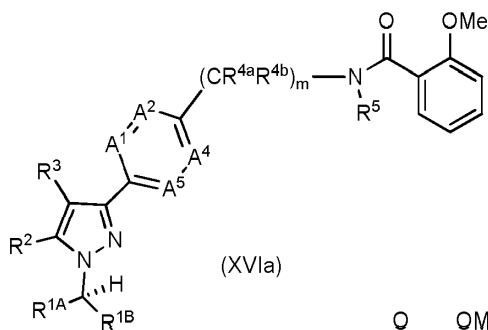
5 Într-o realizare compusul conform formulei (II) poate fi dintre compuși cu formulele (XVa), (XVb), (XVc) și (XVd) sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, cu $R^C = R^D = R^E = R^F = H$:



10

În compușii cu formulele (XVa), (XVb), (XVc) și (XVd) R^C și R^D și R^E și R^F sunt H.

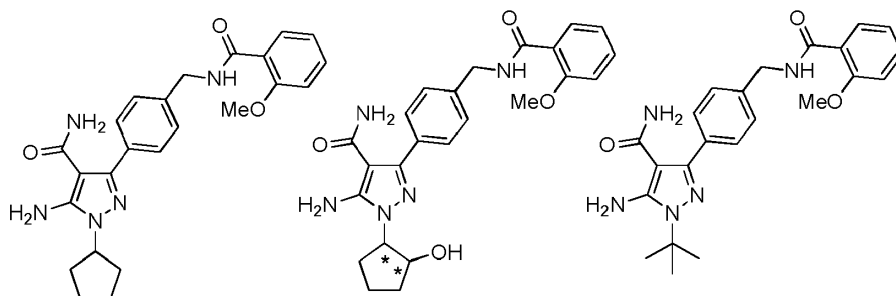
Intr-o realizare compusul conform formulei (II) poate fi dintre compuși cu formulele (XVa), (XVb), (XVc) și (XVd) sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora:



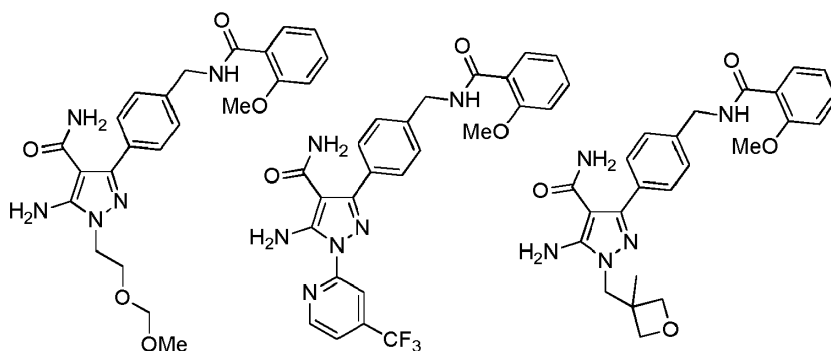
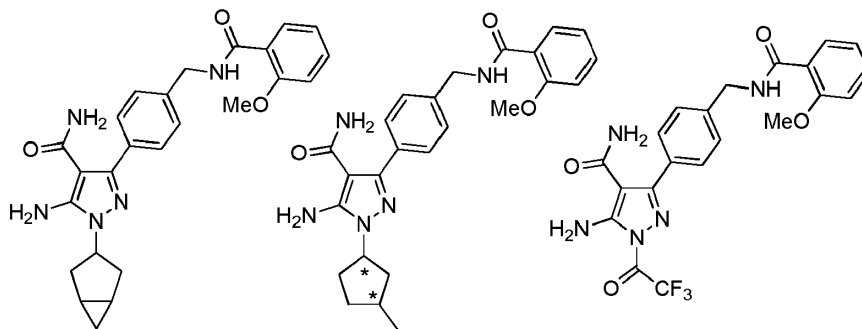
În realizări de compuși cu formula (XVIa), (XVIb), (XVIc) și (XVIId) A¹, A², A⁴ și A⁵ sunt CH, sau A¹, A⁴ și A⁵ sunt CH și A² este CH, sau A², A⁴ și A⁵ sunt CH și A¹ este CF.

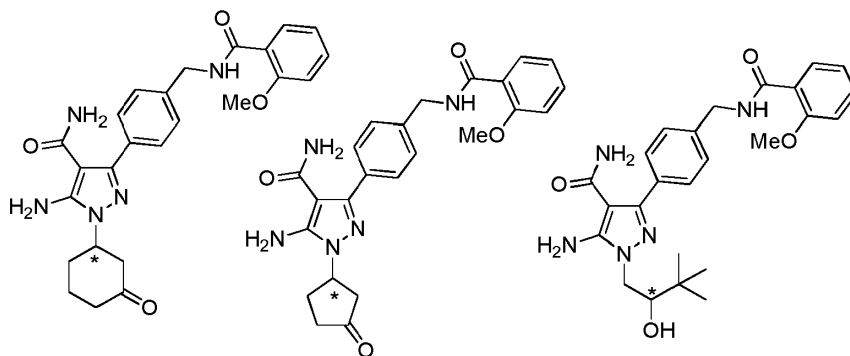
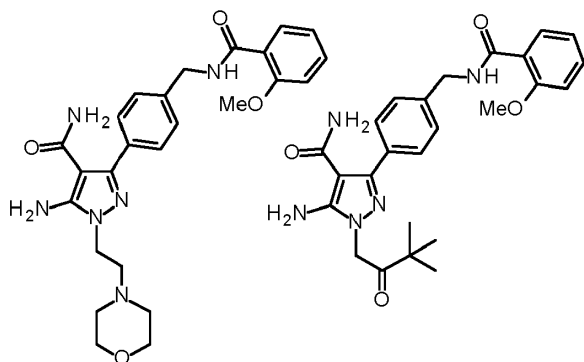
5 Genul de compuși reprezentați prin formula (X), adică unde R¹ este -CHR^{1A}R^{1B}, este un gen activ.

Compușii preferați ai invenției includ:

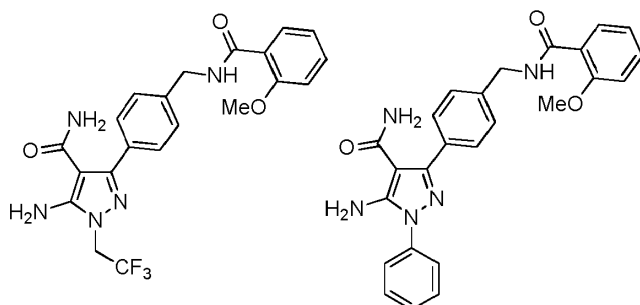
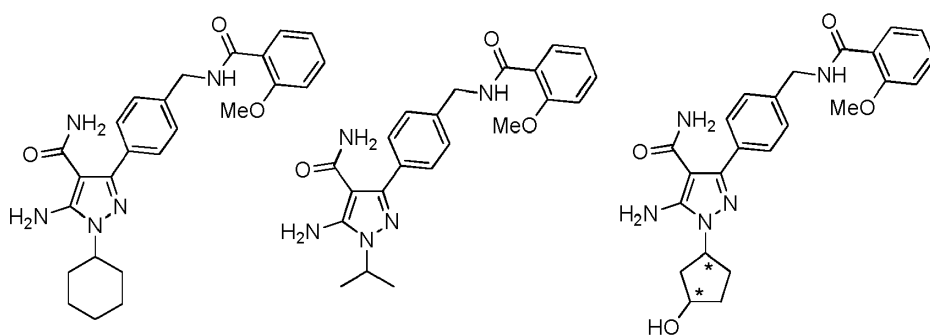
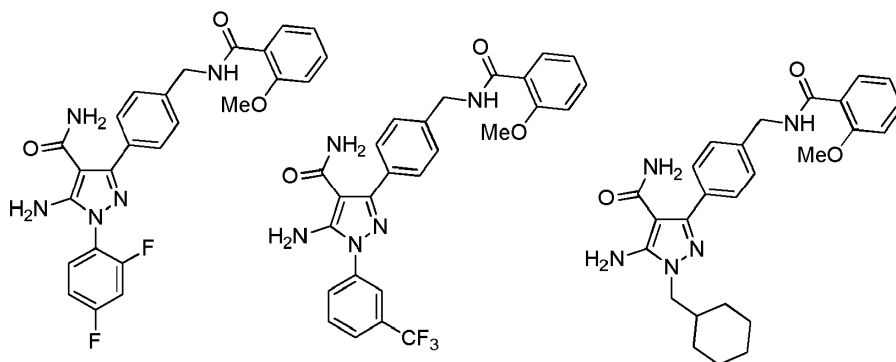


10

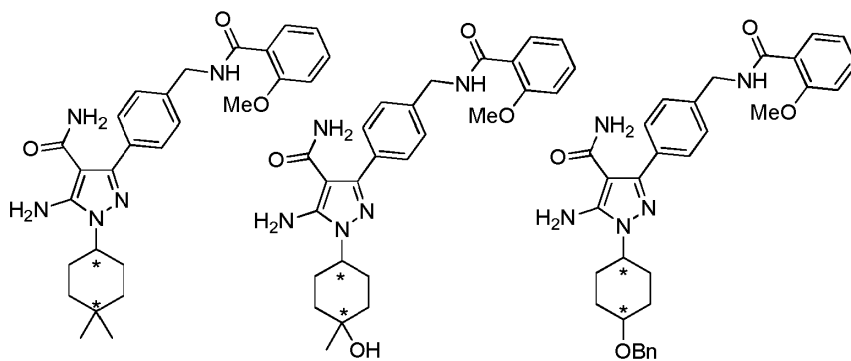
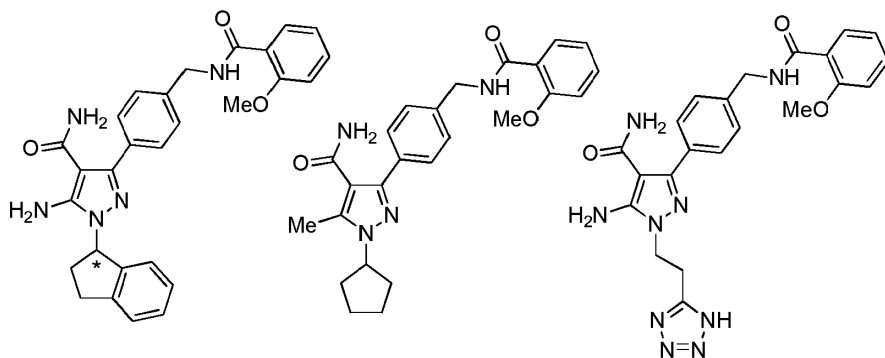




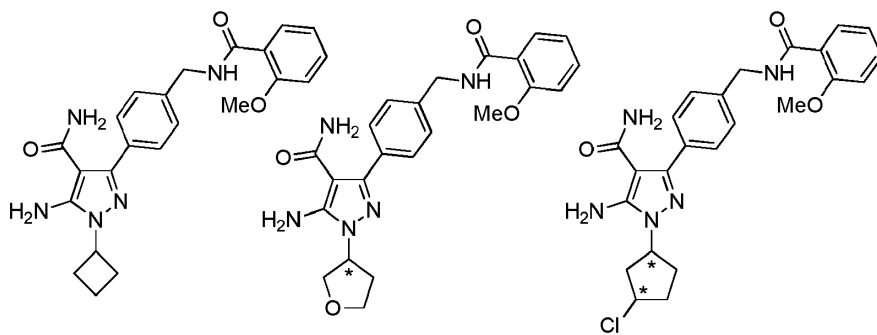
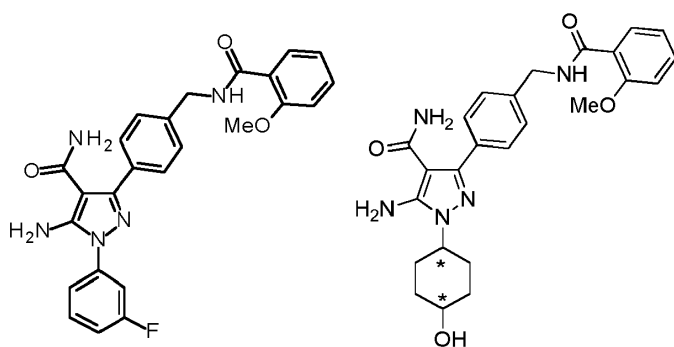
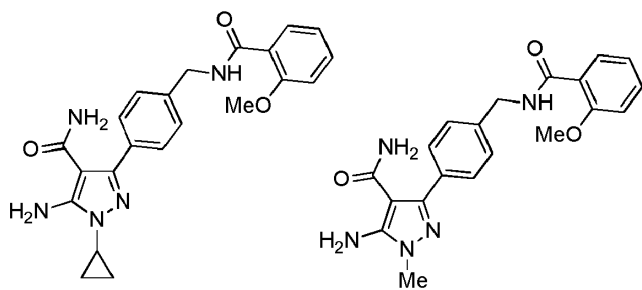
5



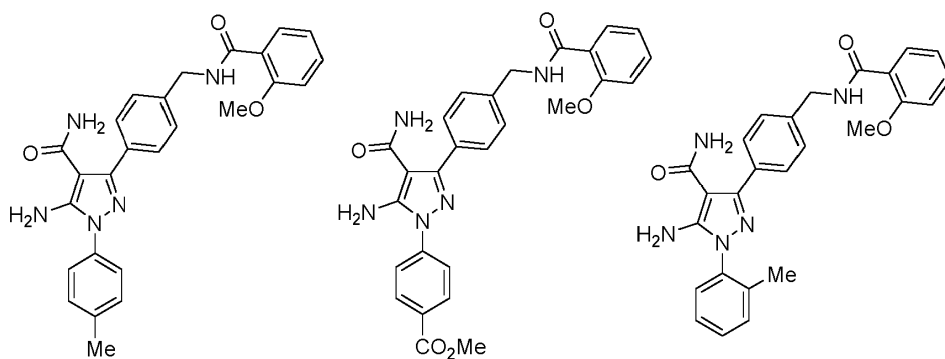
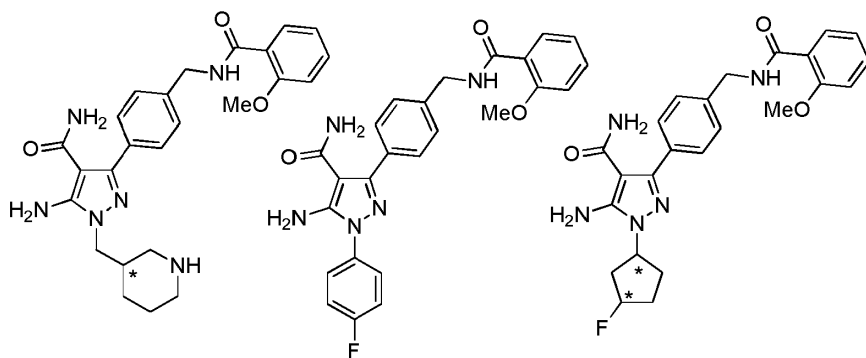
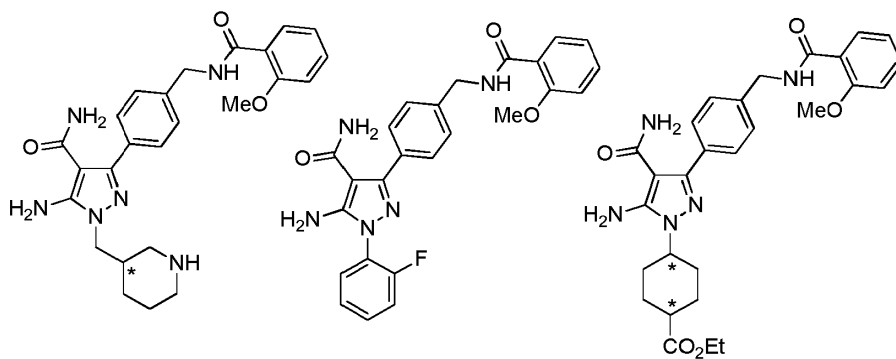
10



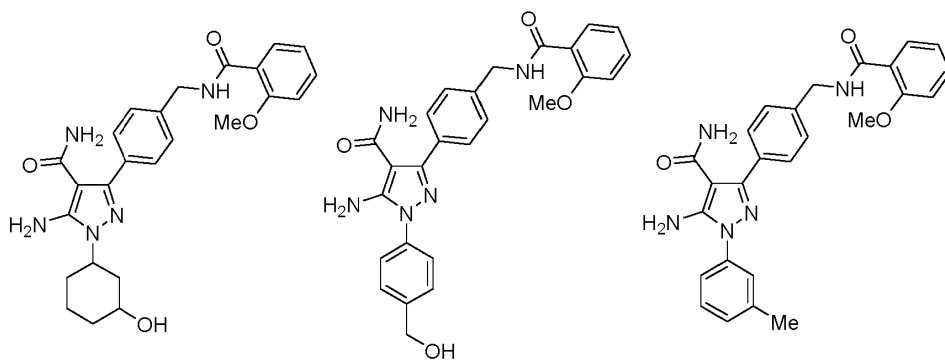
5



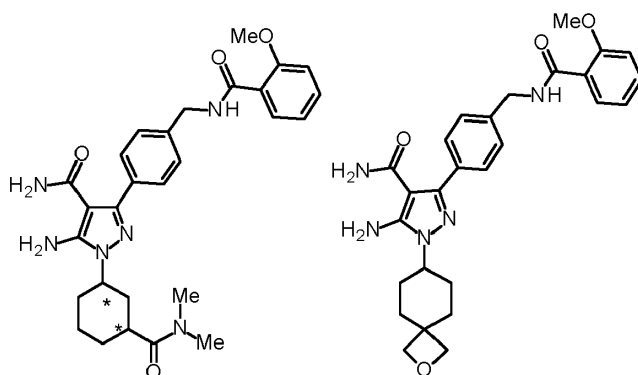
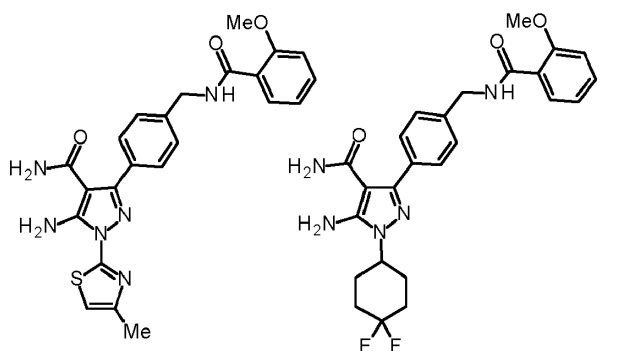
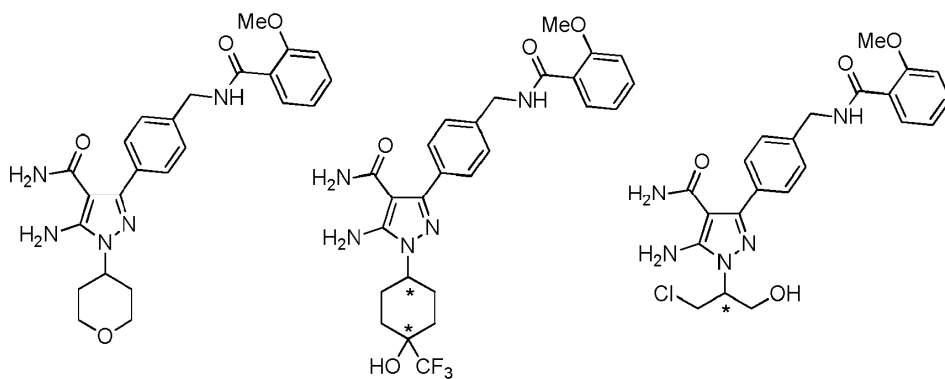
10



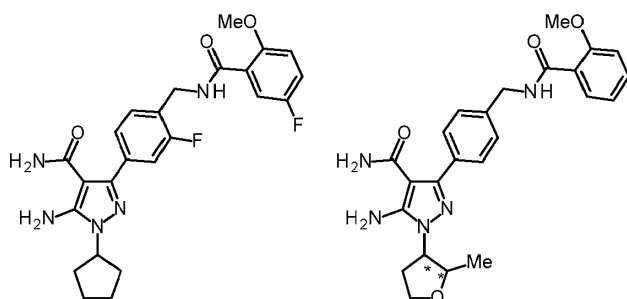
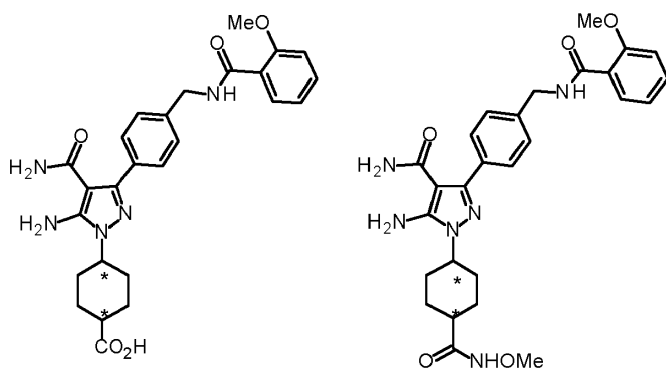
5

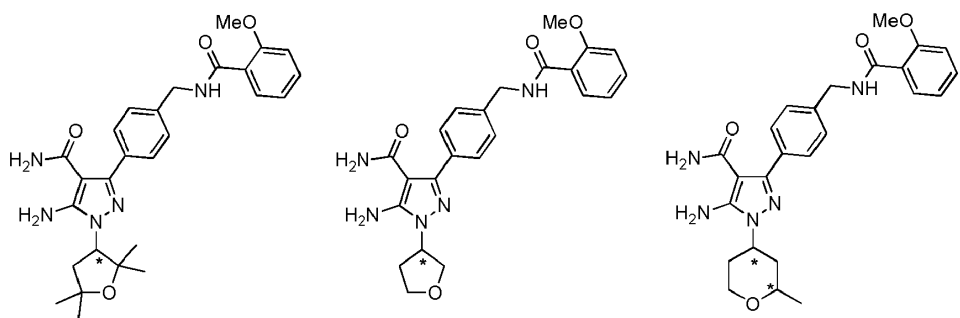
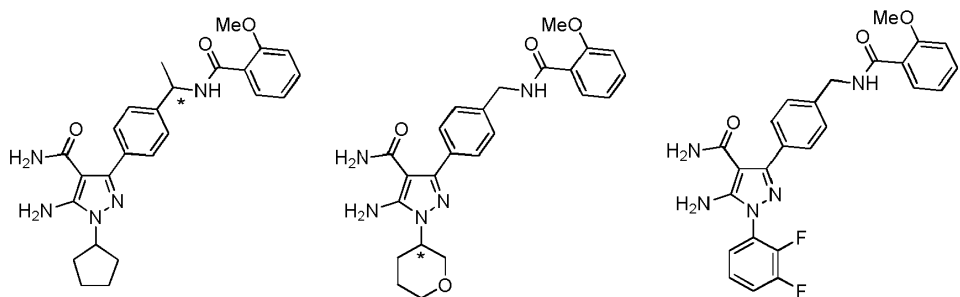




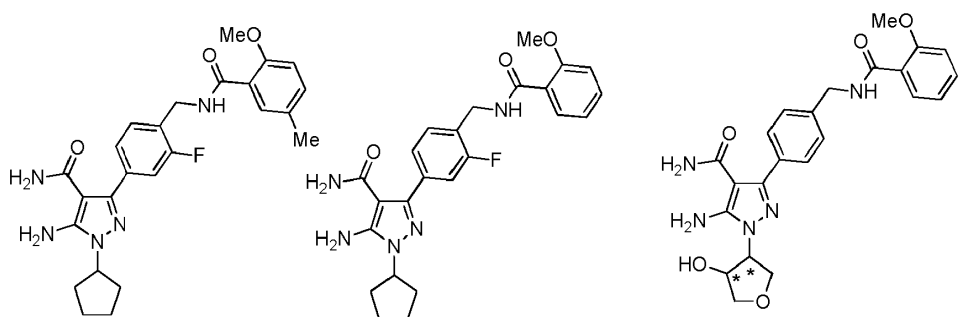
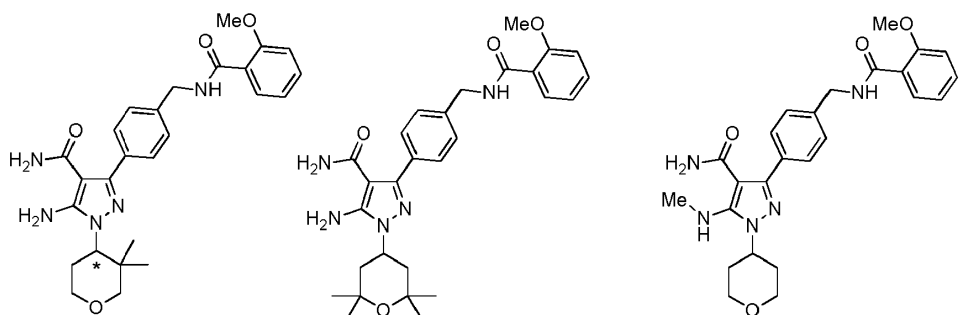
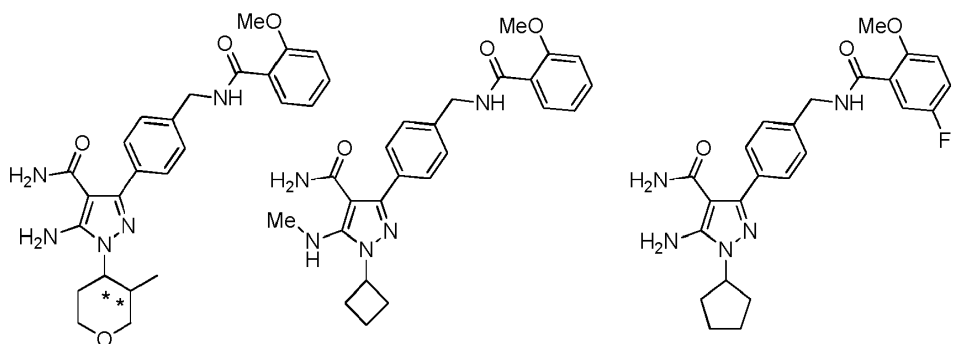


5

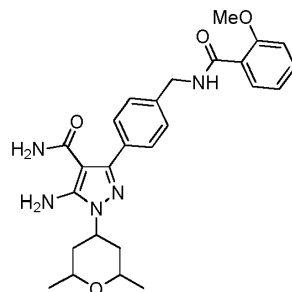
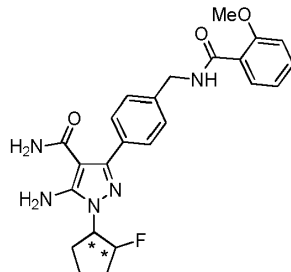
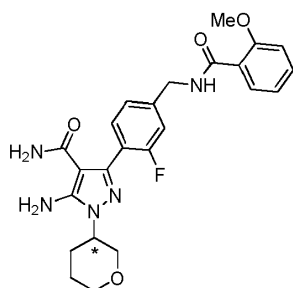
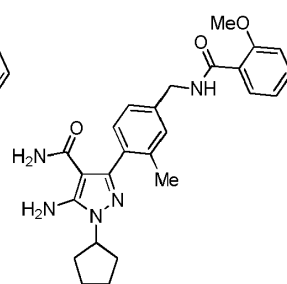
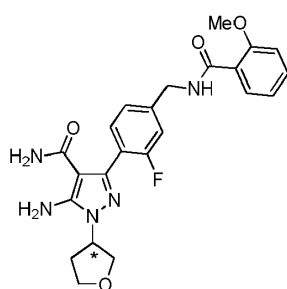
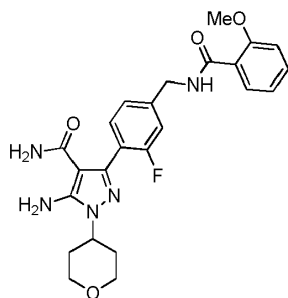
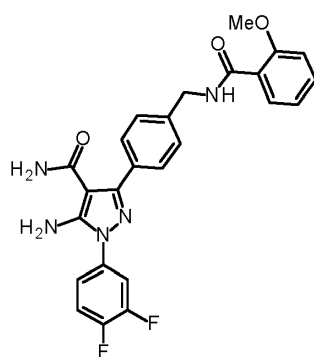
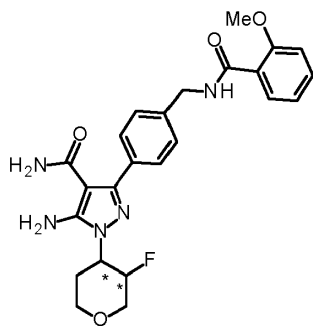




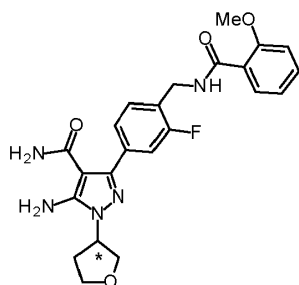
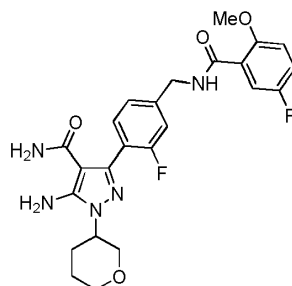
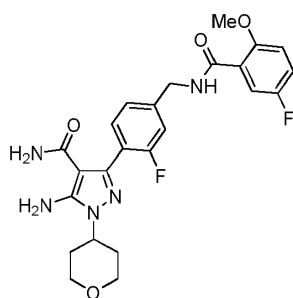
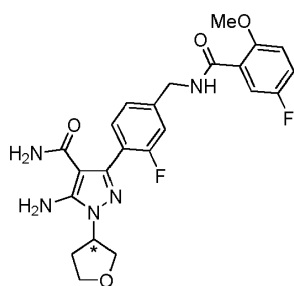
5



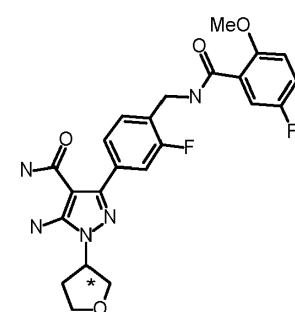
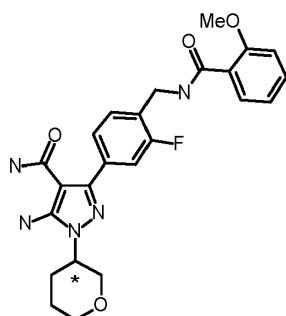
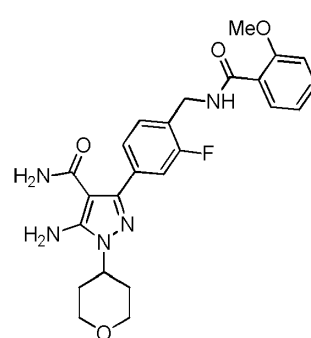
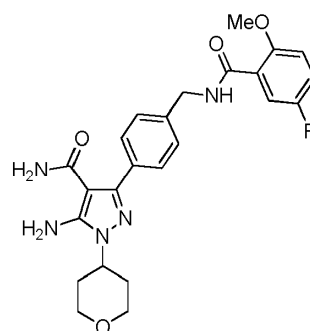
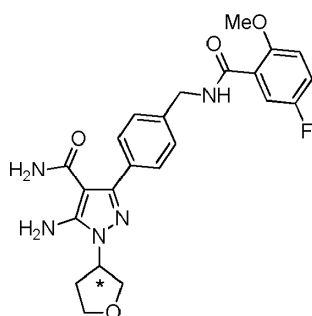
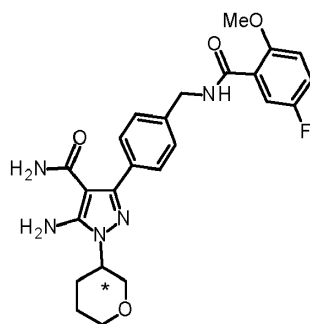
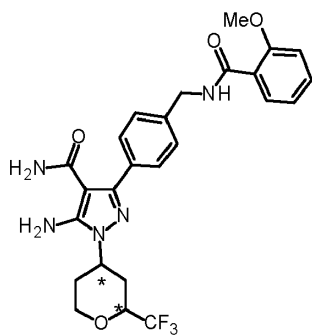
10



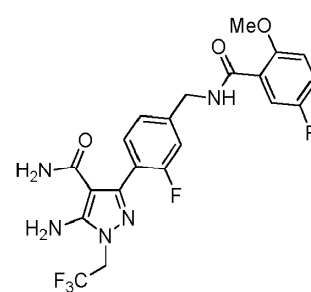
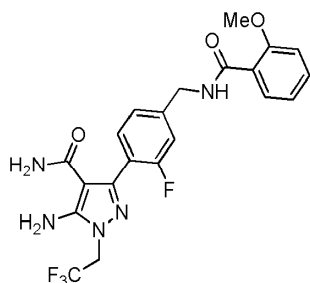
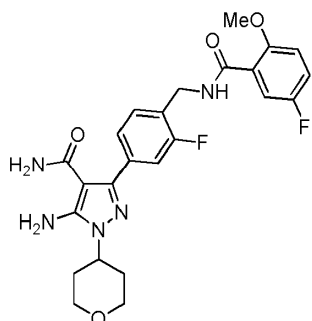
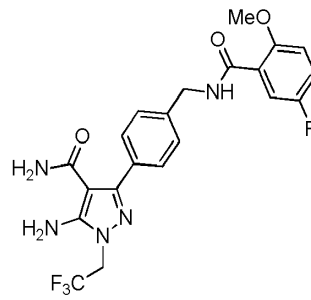
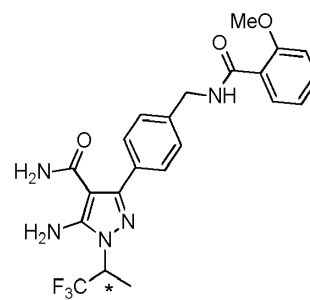
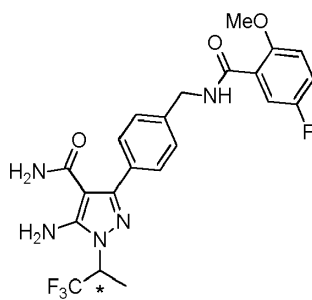
5



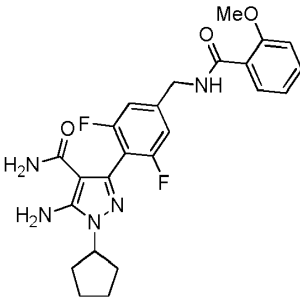
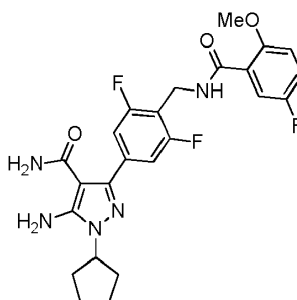
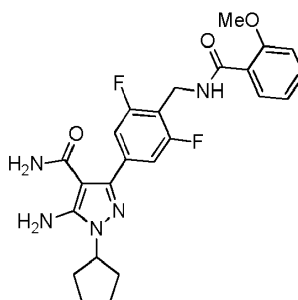
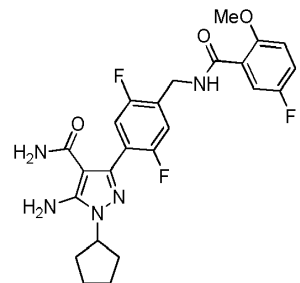
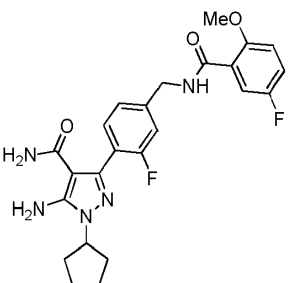
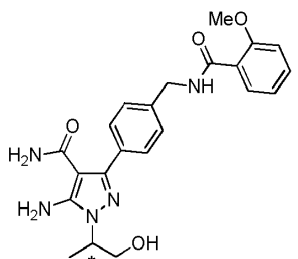
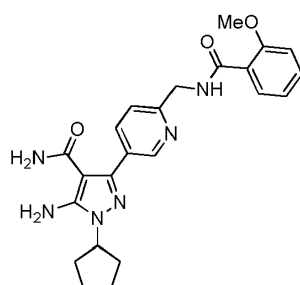
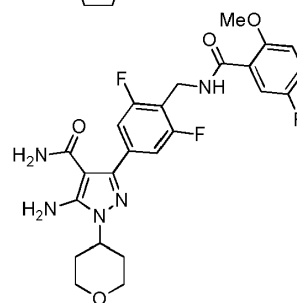
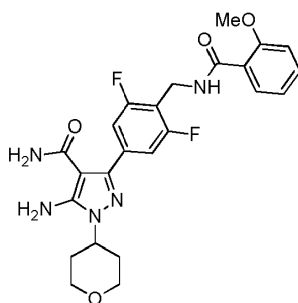
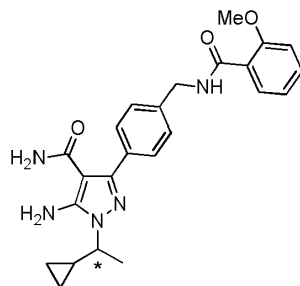
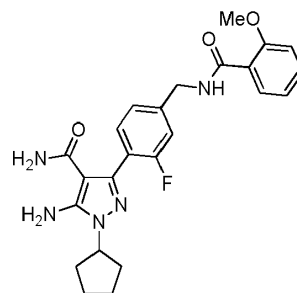
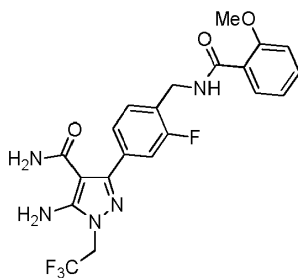
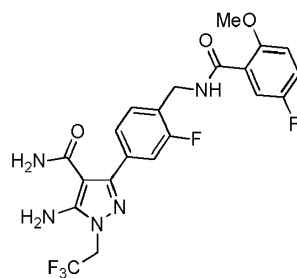
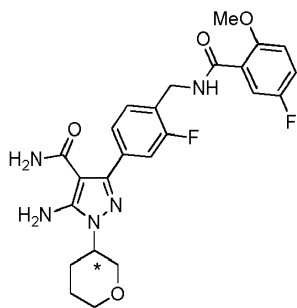
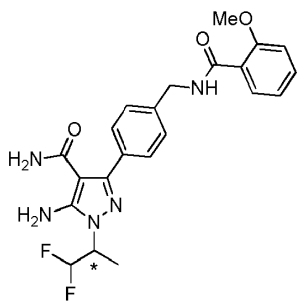
10

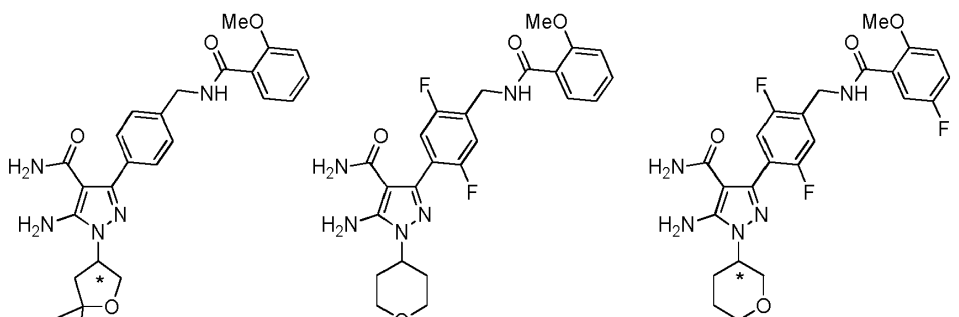
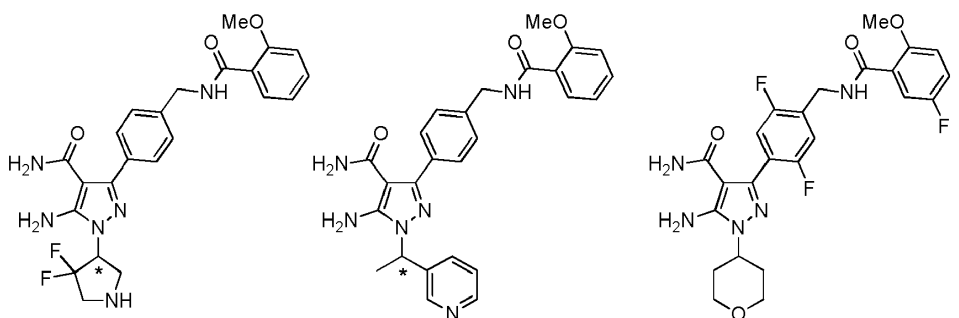
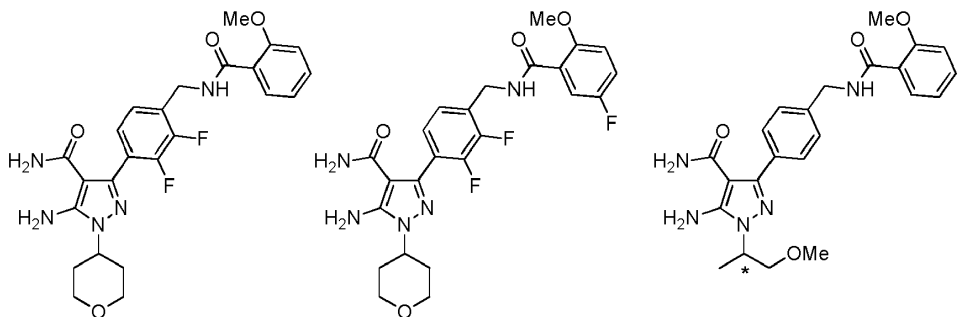


5

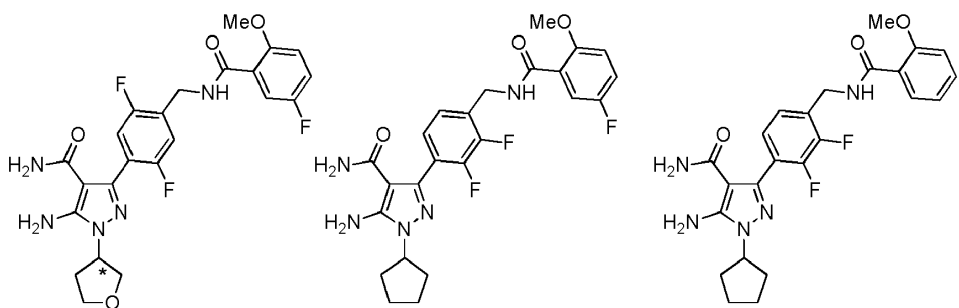
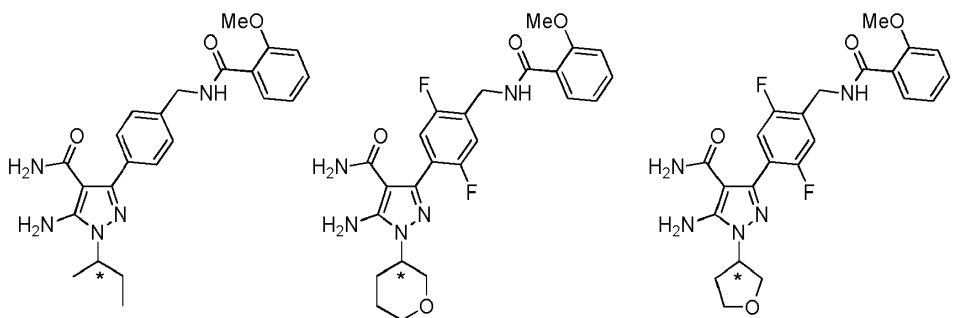


10

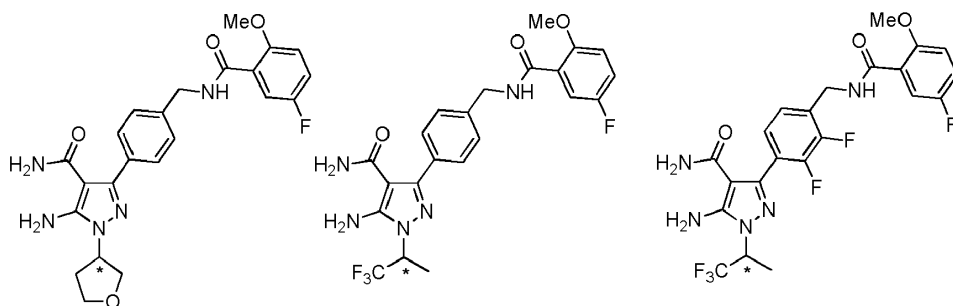
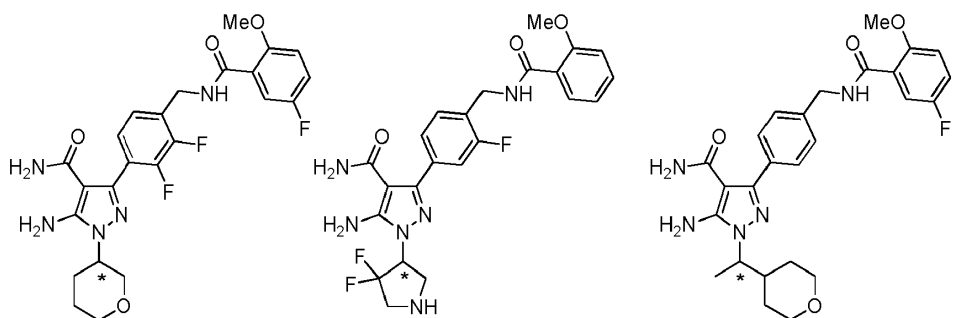
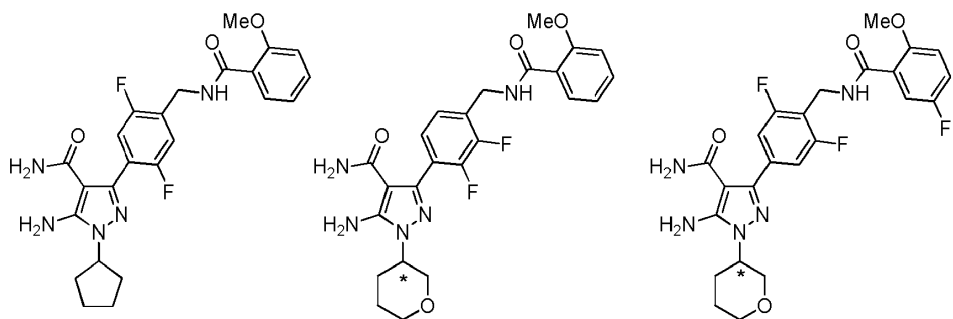




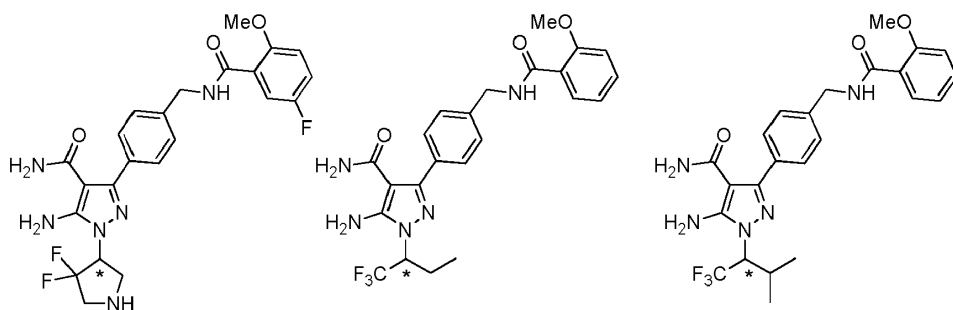
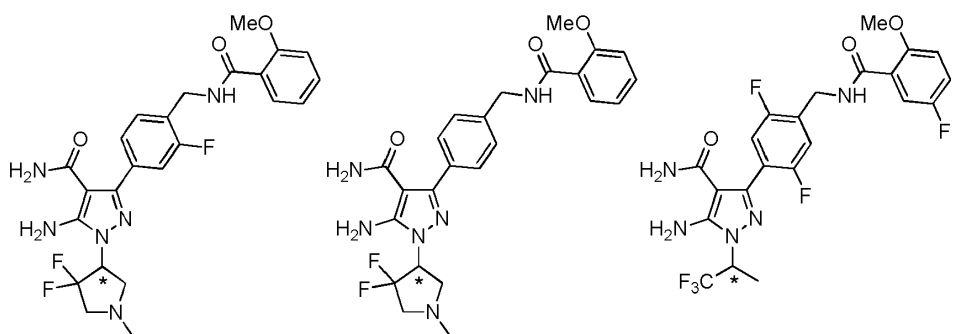
5



10

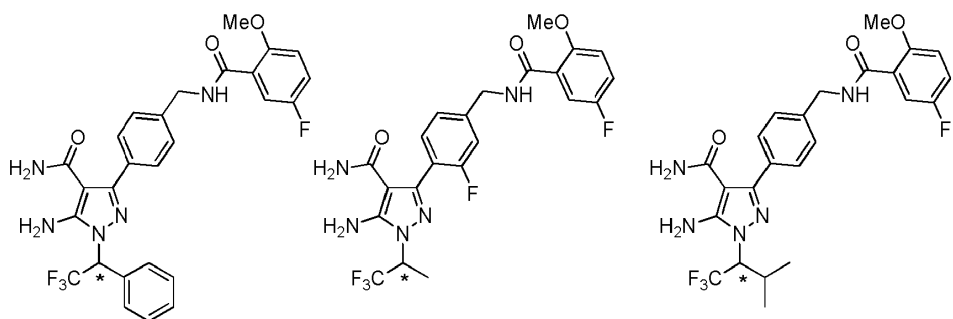
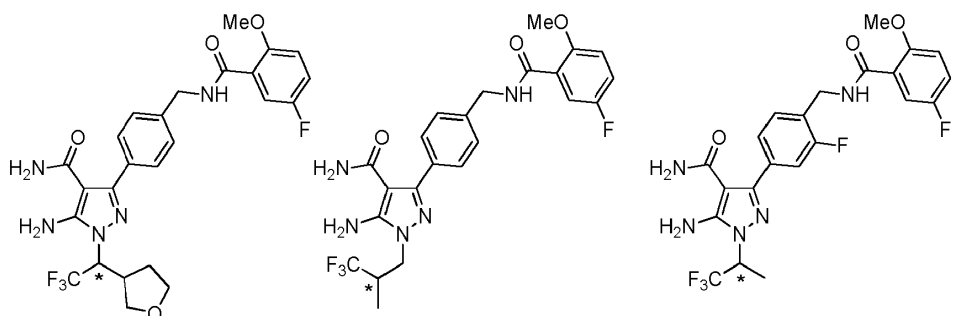
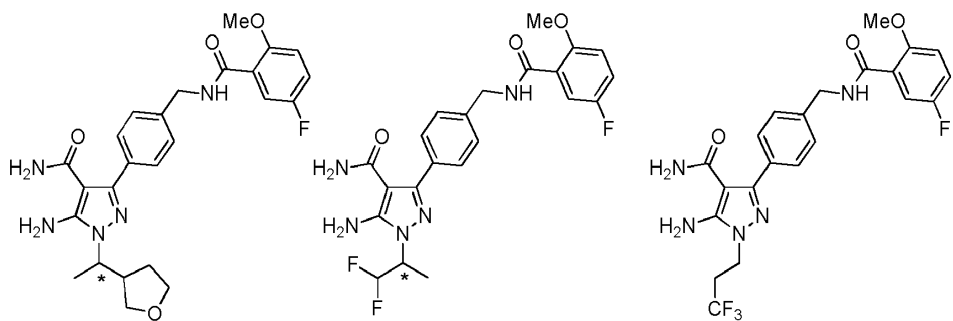


5

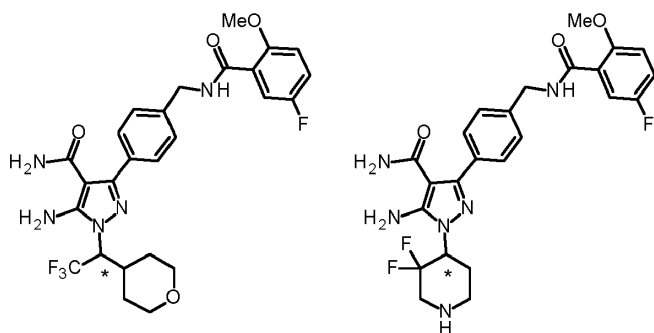
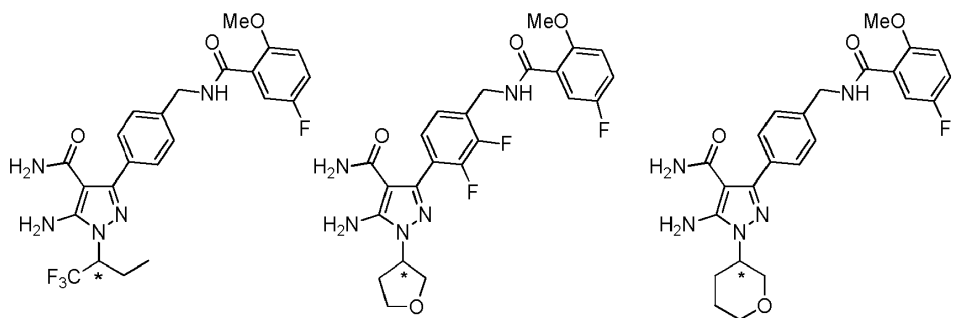


10

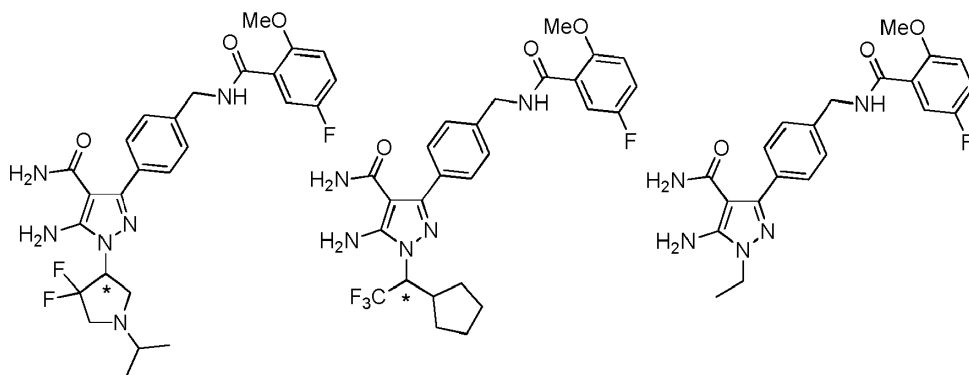
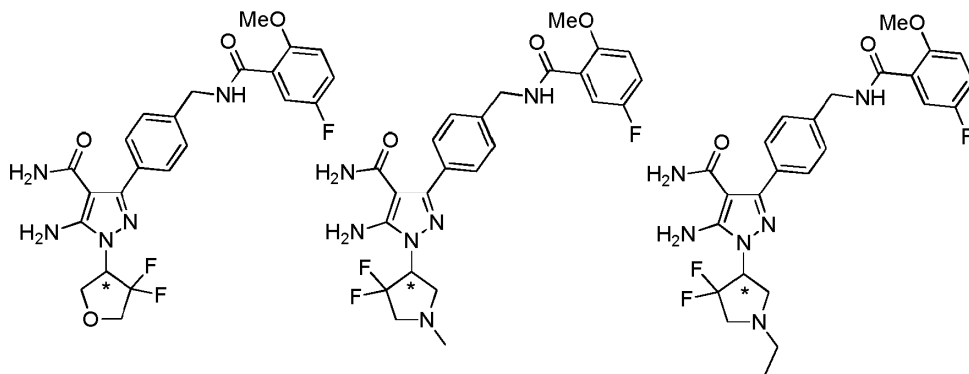
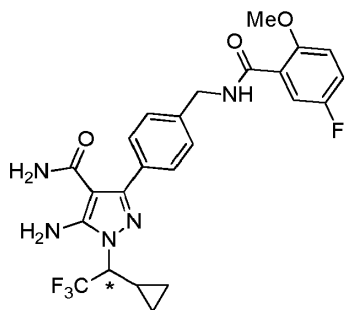
28



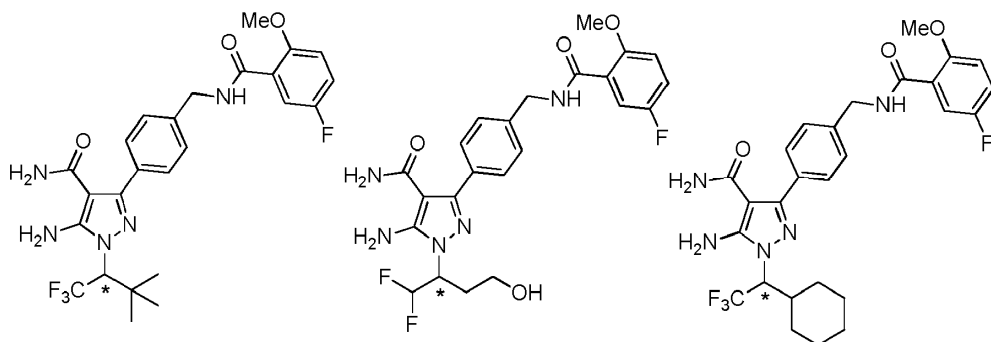
5

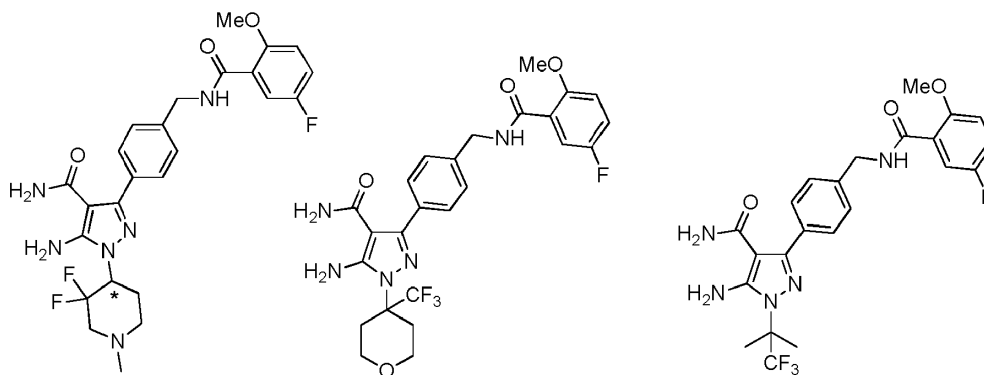


10



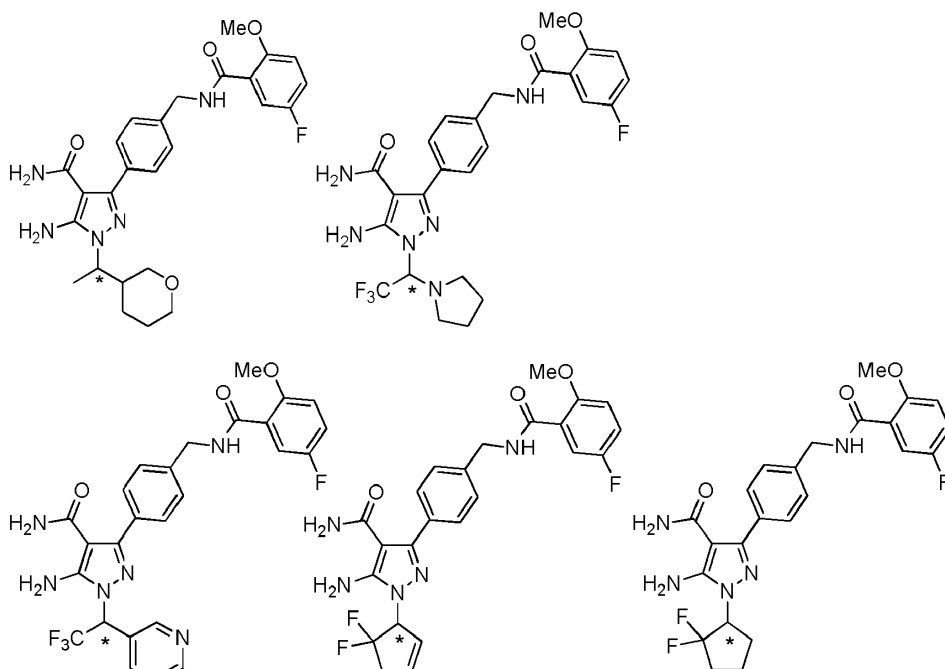
5





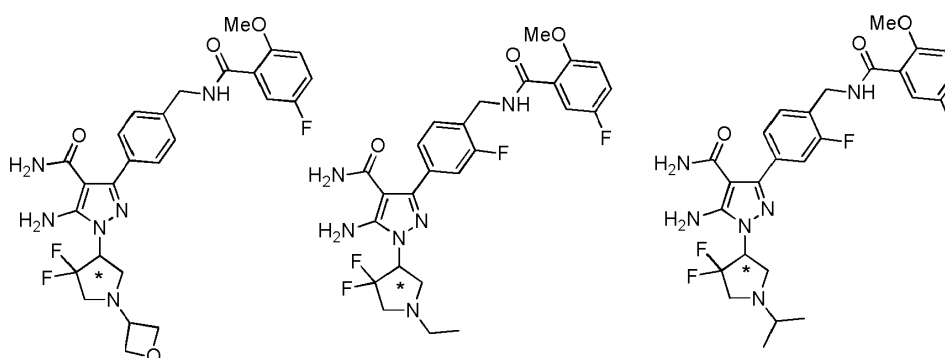
Compusul cu formula (II) poate fi un compus selectat dintre:

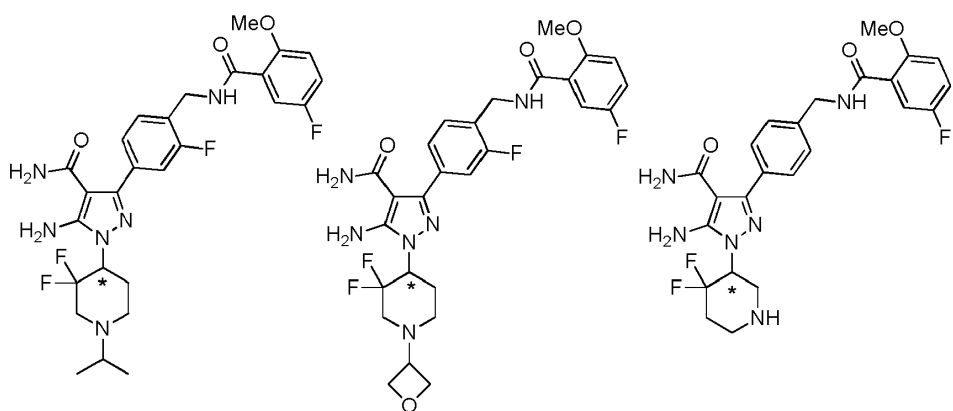
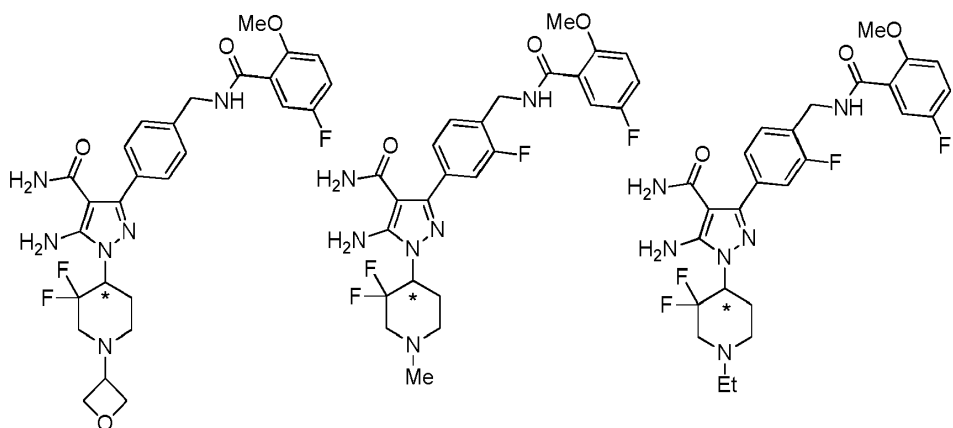
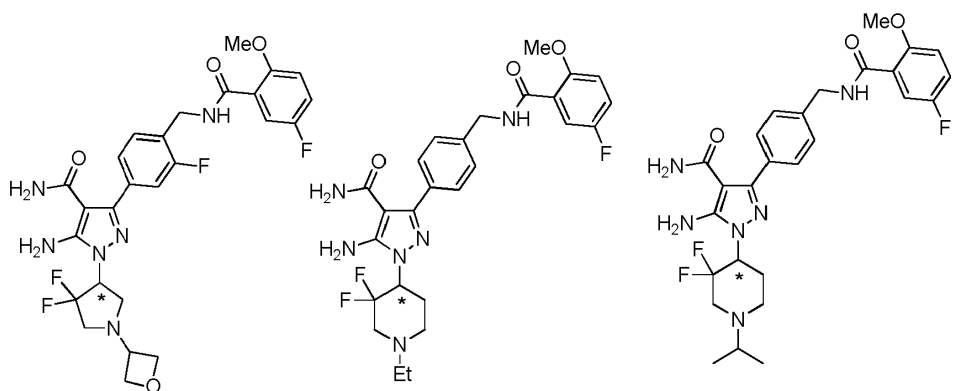
5



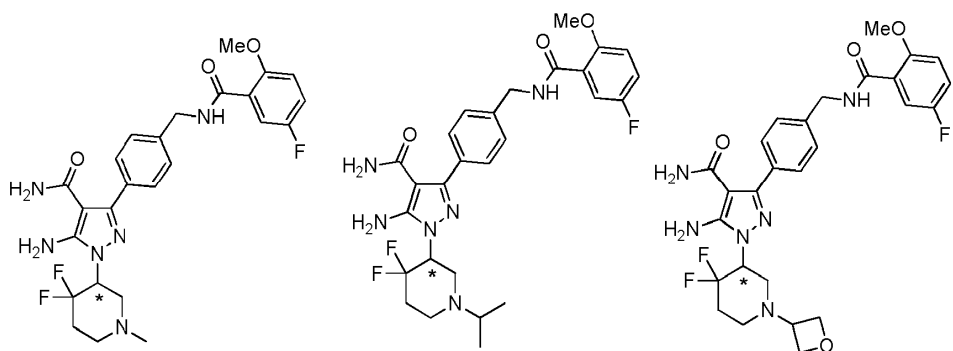
Compușii cu formula (II) pot fi de asemenea selectați dintre:

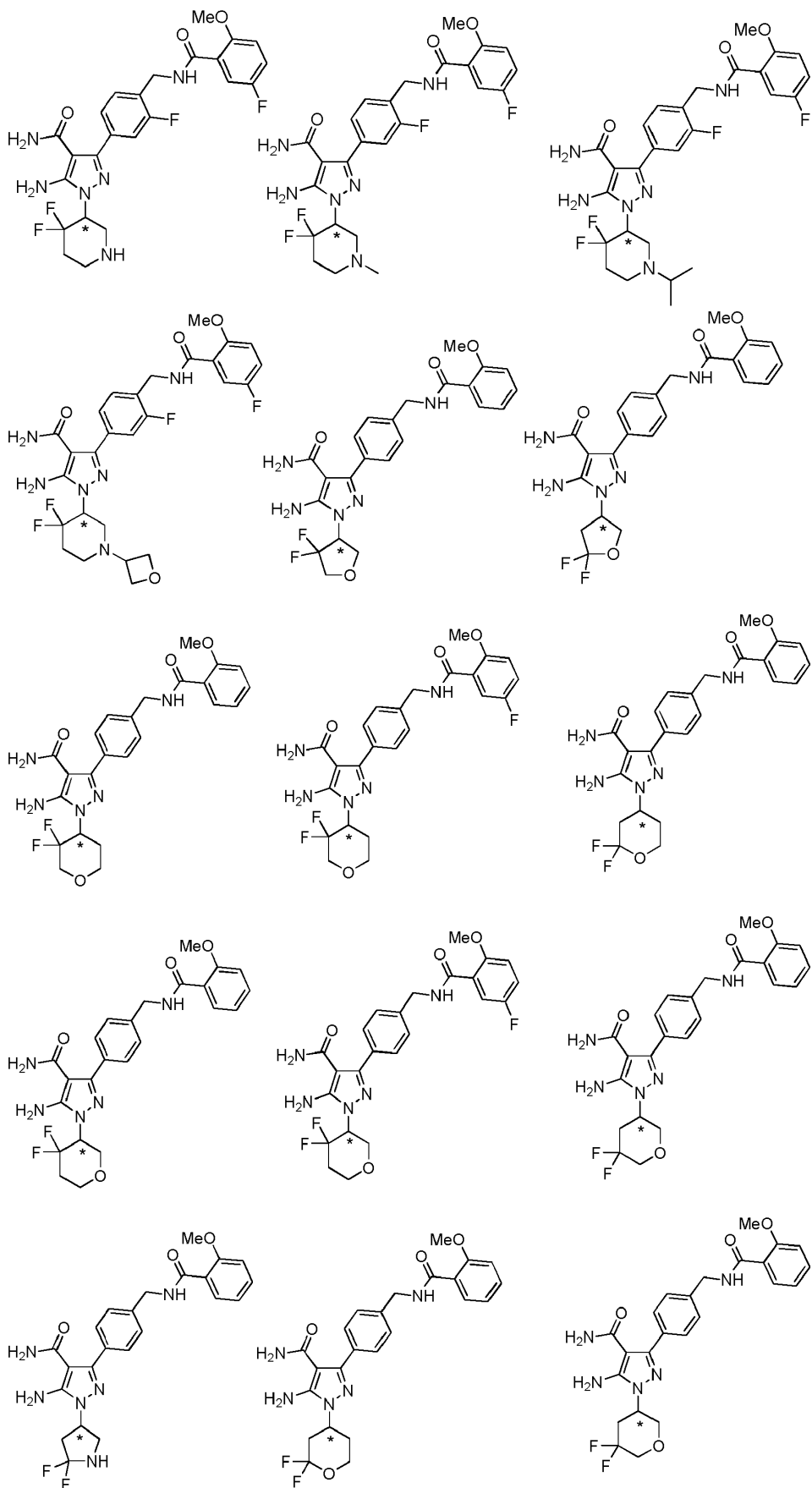
10

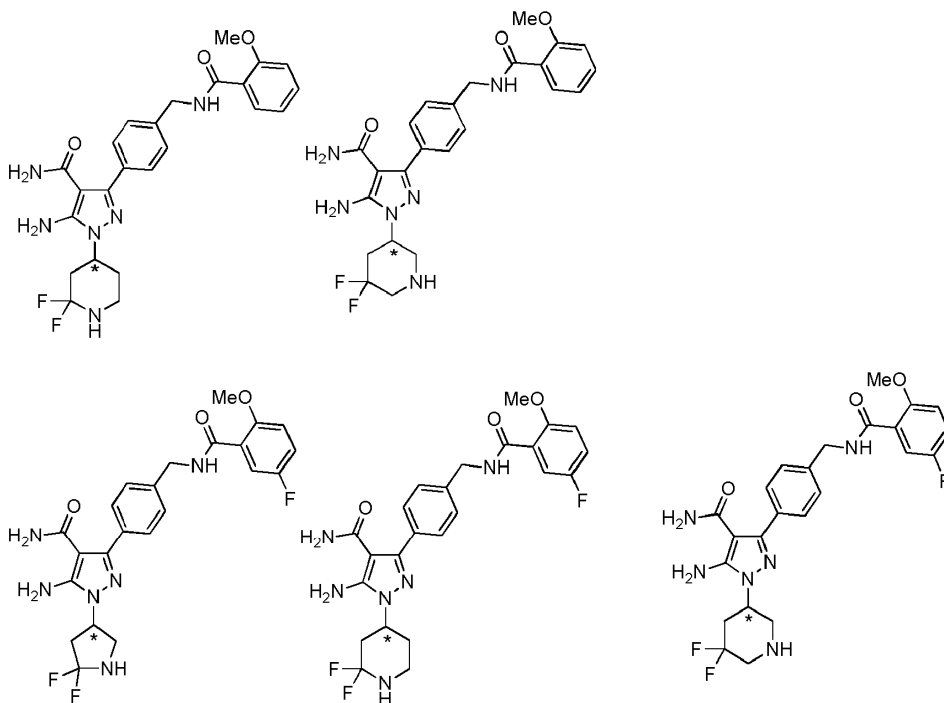




5

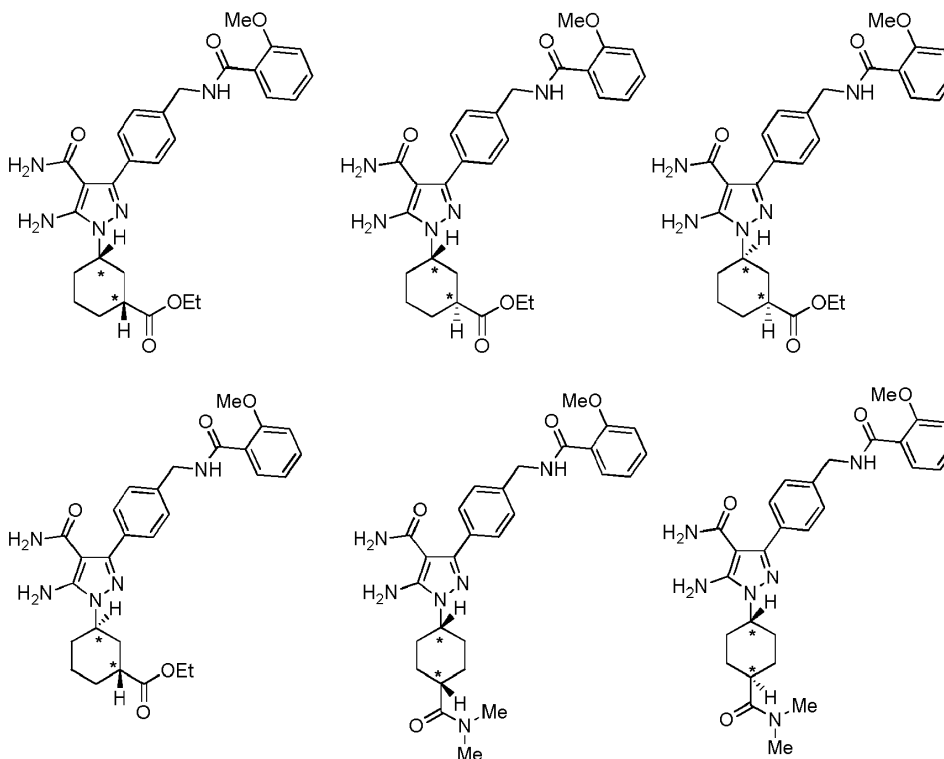


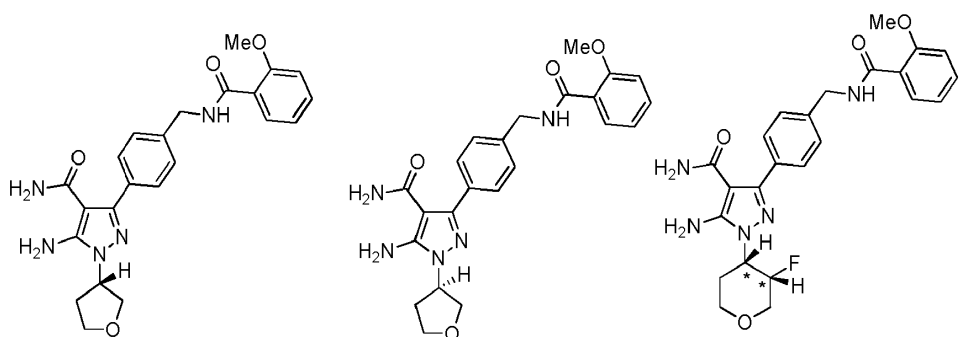
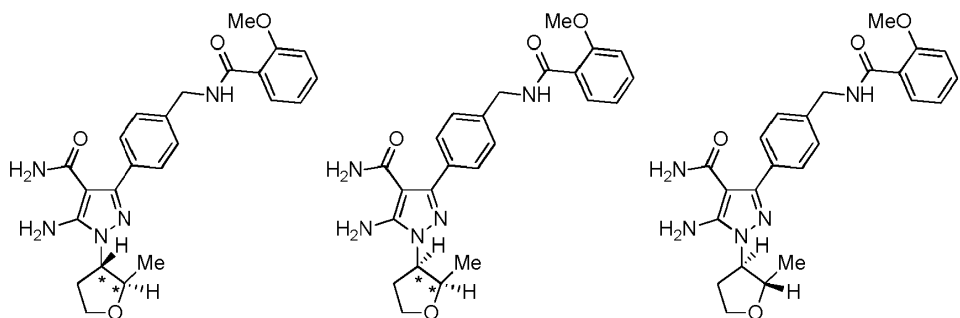
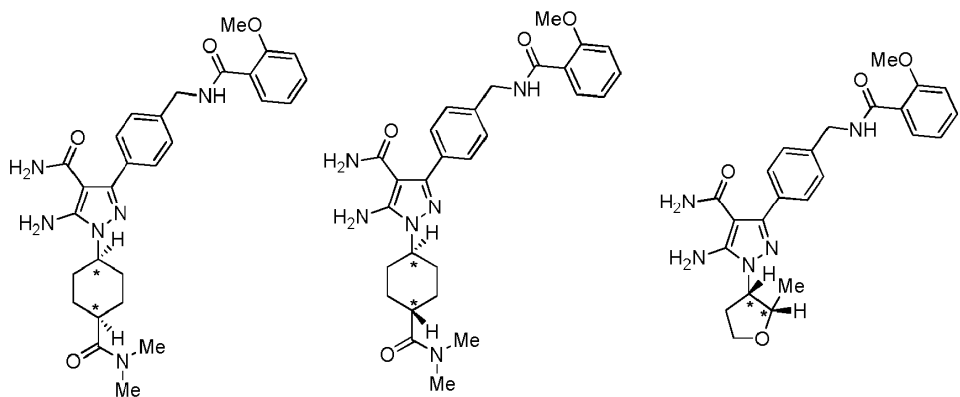




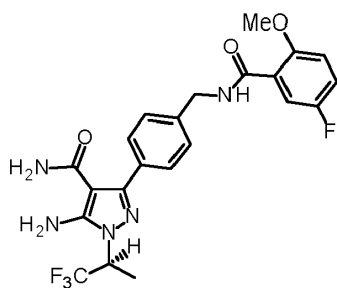
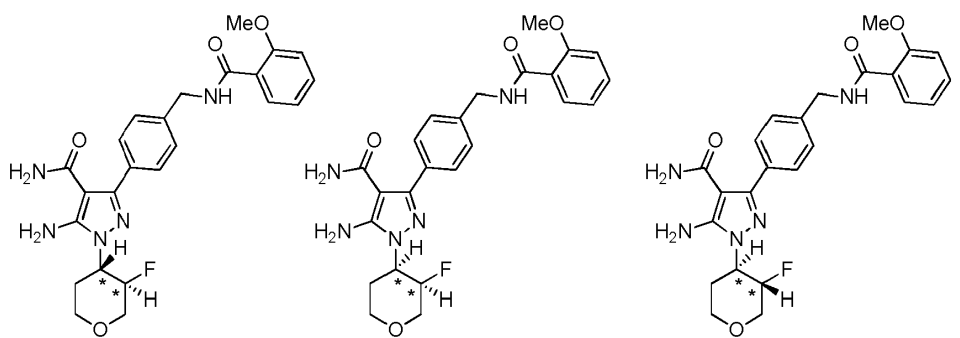
- Unii dintre compușii de mai sus au unul sau mai mulți centri chirali, de exemplu unu sau doi centri chirali. Toți enantiomerii și diastereomerii compușilor de mai sus sunt avuți în vedere de invenție. Anumiți centri chirali sunt indicați pe compușii mai sus cu un simbol *. Compușii pot avea centri chirali în plus față de cei indicați cu un *. Într-o realizare compușii invenției au configurația (*R*) la stereocentru. Într-o realizare alternativă compușii invenției au configurația (*S*) la stereocentru. Acolo unde compușii au doi stereocentri, stereocentrii pot avea configurație (*R*),(*R*), configurație (*S*),(*R*), configurație (*R*),(*S*) sau configurație (*S*),(*S*). Invenția de asemenea are în vedere amestecuri racemice ale acestor compuși.

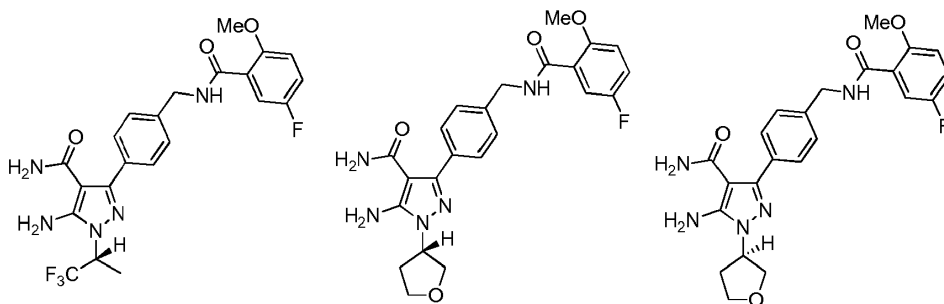
Compușii cu formula (II) pot fi compuși selectați dintre:





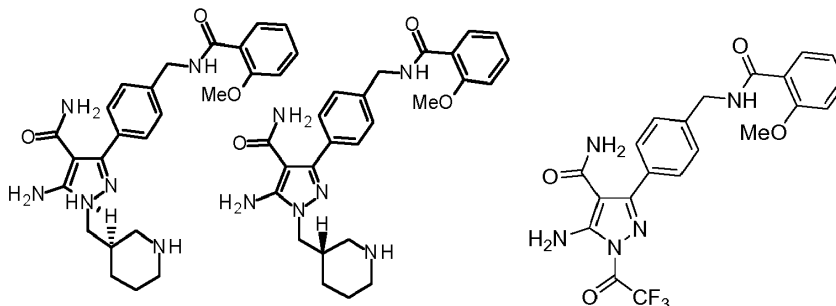
5





Compușii mai puțin preferați cu formula (II) sunt prezentați mai jos. În anumite realizări, compușii arătați mai jos nu fac parte din invenție.

5



Intr-un alt aspect al invenției este prevăzut un compus cu oricare din formula divulgată aici pentru utilizare ca medicament.

10 Intr-un alt aspect un compus cu orice formulă de aici este pentru utilizare în tratamentul unei afecțiuni care este modulată de către tirozin kinază Bruton (BTK). Afecțiunile uzuale care sunt modulate de către BTK sunt afecțiuni care ar fi tratate prin inhibarea BTK utilizând un compus al prezentei invenții. Un compus cu orice formulă divulgată aici poate fi utilizat în tratamentul unei afecțiuni tratabile prin inhibarea tirozin kinazei (BTK).

15 Inhibarea BTK este o abordare nouă pentru tratarea multor boli umane diferite asociate cu activarea necorespunzătoare a celulelor B, incluzând tulburări proliferative ale celulelor B, malignități asociate cu activarea necorespunzătoare a celulelor B, inclusiv tulburări proliferative ale celulelor B, tumori maligne ale celulelor B, boli imunologice, de exemplu, afecțiuni autoimune, heteroimune și tulburări inflamatorii, sau fibroză. În special, inhibarea BTK este o abordare nouă pentru tratarea multor boli umane diferite, asociate cu activarea necorespunzătoare a celulelor B, incluzând malignități ale celulelor B, boli imunologice, de exemplu, tulburări autoimune și inflamatorii.

20 În realizări, afecțiunea tratabilă prin inhibarea BTK poate fi selectată dintre: cancer, limfom, leucemie, boli autoimune, tulburări inflamatorii, afecțiuni heteroimune, sau fibroză. Afecțiunile specifice tratabile prin inhibarea BTK pot fi selectate dintre: malignitate cu celule B, limfom cu celule B, limfom difuz cu celule B mari, leucemie limfocitară cronică, limfom non-Hodgkin, ABC-DLBCL, limfom cu celule de manta, limfom folicular, leucemie cu limfom cu celule păroase cu celule B non-Hodgkin, macroglobulinemie Waldenstrom, mielom multiplu, cancer osos, metastază osoasă, limfom folicular, limfom limfocitar cronic, leucemie prolimfocitară cu celule B, limfom limfoplasmaticar/, limfom al zonei marginale splenice, mielom al celulelor plasmatic, plasmacitom, limfom cu celule B din zona marginală extraganglionară, limfom cu celule B din zona marginală ganglionară, limfom cu celule B mari mediastinal (timic), limfom intravascular cu celule B mari, limfom primar cu efuziune, limfom/leucemie Burkitt, granulomatoză limfomatoidă, boală inflamatorie intestinală, artrită, lupus, artrită reumatoidă, 25 artrită psoriazică, osteoartrită, boală Still, artrită juvenilă, diabet, miastenie gravis, tiroidită Hashimoto, tiroidită Ord, boală Graves, sindrom Sjogren, scleroză multiplă, sindrom Guillain-Barre, encefalomielită diseminată acută, boală Addison, sindrom opsoclonus-myooclonus, spondilită anchilozantă, sindromul anticorpilor antifosfolipidici, anemie aplazică, hepatită autoimună, boală celiacă, sindrom Goodpasture, purpură trombocitopenică idiopatică, nevrită optică, sclerodermie, ciroză biliară primară, sindrom Reiter, arterită Takayasu, arterită temporală, 30 anemie hemolitică autoimună caldă, granulomatoză Wegener, psoriazis, alopecie universală, boală Behcet, oboseală cronică, disautonomie, endometrioză, cistită interstițială, neuromiotonie, sclerodermie, vulvodinie, boală grefă versus gazdă, transplant, transfuzie, anafilaxie, alergii, hipersensibilitate de tip I, conjunctivită alergică, rinită alergică, dermatită atopică, astm,

apendicită, blefarită, bronhiolită, bronșită, bursită, cervicită, colangită, colecistită, colită, conjunctivită, cistită, dacrioadenită, dermatită, dermatomiozită, encefalită, endocardită, endometrită, enterită, enterocolită, epicondilită, epididimită, fasciită, fibrozită, gastrită, gastroenterită, hepatită, hidradenită supurativă, laringită, mastită, meningită, mielită miocardită, miozită, nefrită, ooforită, orhită, osteită, otită, pancreatită, oreion, pericardită, peritonită, faringită, pleurită, flebită, pneumonită, pneumonie, proctită, prostatită, pielonefrită, rinită, salpingită, sinuzită, stomatită, sinovită, tendinită, amigdalită, uveită, vaginită, vasculită, vulvită, fibroză pulmonară, fibroză pulmonară idiopatică (IPF), pneumonită interstițială obișnuită (UIP), boală pulmonară interstițială, alveolită fibroasă criptogenă (CFA), bronșiolită obliterantă, bronșiectazie, boala ficatului gras, steatoză, steatohepatită nealcoolică (NASH), boală hepatică colestatică, ciroză biliară primară (PBC), ciroză, fibroză hepatică indusă de alcool, leziuni ale canalelor biliare, fibroză biliară, colestază, colangiopatii, fibroză a ficatului sau hepatică, fibroză hepatică asociată cu alcoolismul, infecție virală, hepatită C, B sau D, hepatită autoimună, boală a ficatului gras nonalcoolic (NAFLD), fibroză masivă progresivă, expunere la toxine sau iritanți, fibroză renală, fibroză renală cronică, nefropatii asociate cu leziune/fibroză, nefropatii cronice asociate cu diabet, nefropatie diabetică, lupus, sclerodermie a rinichiului, nefrită glomerulară, scleroză glomerulară segmentară focală, fibroză nefropatirenenică IgA asociată cu boală renală cronică umană (CKD), nefropatie progresivă cronică (CPN), fibroză tubulointerstițială, obstrucție uretrală, uremie cronică, nefrită interstițială cronică, nefropatie indusă de radiații, glomeruloscleroză, glomerulonefroză progresivă (PGN), leziuni de microangiopatie endotelială/trombotică, nefropatie asociată cu HIV sau fibroză asociată cu expunerea la o toxină, un iritant sau un agent chimioterapeutic, fibroză asociată cu sclerodermie; fibroză intestinală indusă de radiații; fibroză asociată cu o afecțiune inflamatorie a părții anterioare a intestinului, cum ar fi esofagul Barrett și gastrită cronică și/sau fibroză asociată cu o afecțiune inflamatorie a intestinului posterior, cum ar fi boală inflamatorie intestinală (IBD), colită ulcerativă și boală Crohn, degenerescență maculară legată de vârstă, retinopatie diabetică, retinopatie de prematuritate și glaucom neovascular.

Malignitate cu celule B, limfom cu celule B, limfom difuz cu celule B mari, leucemie limfocitară cronică, limfom non-Hodgkin de exemplu ABC-DLBCL, limfom cu celule de manta, limfom folicular, leucemie cu limfom cu celule păroase cu celule B non-Hodgkin, macroglobulinemie Waldenstrom, mielom multiplu, cancer osos, metastază osoasă, limfom limfocitar cronic, leucemie prolimfocitară cu celule B, limfom limfoplasmaticar/, limfomul zonei marginale splenice, mielom al celulelor plasmactice, plasmacitom, limfom al zonei marginale extraganglionare cu celule B, limfom ganglionar al zonei marginale cu celule B, limfom mediastinal (timic) cu celule B mari, limfom intravascular cu celule B mari, limfom primar cu efuziune, limfom/leucemie Burkitt, și granulomatoză limfomatoidă sunt exemple de cancer, limfom și leucemie tratabilă prin inhibarea BTK.

Malignitate cu celule B, limfom cu celule B, limfom difuz cu celule B mari, leucemie limfocitară cronică, limfom non-Hodgkin de exemplu ABC-DLBCL, limfom cu celule de manta, limfom folicular, leucemie cu limfom cu celule păroase cu celule B non-Hodgkin, macroglobulinemie Waldenstrom, mielom multiplu, cancer osos și metastază osoasă sunt exemple de cancer, limfom și leucemie tratabile prin inhibarea BTK.

Artrită, scleroză multiplă, osteoporoză, sindrom de colon iritabil, boală inflamatorie intestinală, boală Crohn, lupus, artrită reumatoidă, artrită psoriazică, osteoartrită, boală Still, artrită juvenilă, diabet, miastenie gravis, tiroidită Hashimoto, tiroidită Ord, boală Graves, sindrom Sjogren, sindrom Guillain-Barre, encefalomielită diseminată acută, boală Addison, sindrom opsoclonus-myooclonus, spondilită anchilozantă, sindrom antiantifosfolipidic, anemie aplazică, hepatită autoimună, boală celiacă, sindrom Goodpasture, purpură trombocitopenică idiopatică, nevrită optică, sclerodermie, ciroză biliară primară, sindrom Reiter, arterită Takayasu, arterită temporală, anemie hemolitică autoimună caldă, granulomatoză Wegener, psoriazis, alopecie universală, boală Behcet, oboasă cronică, disautonomie, endometrioza, cistită interstițială, neuromiotonie, sclerodermie, și vulvodinie, astm, apendicită, blefarită, bronșiolită, bronșită, bursită, cervicită colangită, colecistită, colită, conjunctivită, cistită, dacrioadenită, dermatită, dermatomiozită, encefalită, endocardită, endometrită, enterită, enterocolită, epicondilită, epididimită, fasciită, fibrozită, gastrită, gastroenterită, hepatită, hidradenită supurativă, laringită, mastită, meningită, mielită, miocardită, miozită, nefrită, ooforită, orhită, osteită, otită, pancreatită, parotită, pericardită, peritonită, faringită, pleurită, flebită, pneumonită, pneumonie, proctită, prostatită, pielonefrită, rinită, salpingită, sinuzită, stomatită, sinovită, tendonită, tonsilită, uveită, vaginită, vasculită, vulvită, boală grefă versus gazdă, transplant, transfuzie, anafilaxie, alergii, hipersensibilitate de tip I, conjunctivită alergică, rinită alergică, și dermatită atopică sunt exemple de boli imunologice tratabile prin inhibarea BTK.

Artrită, astm, apendicită, blefarită, bronșiolită, bronșită, bursită, cervicită colangită, colecistită, colită, conjunctivită, cistită, dacrioadenită, dermatită, dermatomiozită, encefalită, endocardită, endometrită, enterită, enterocolită, epicondilită, epididimită, fasciită, fibrozită, gastrită, gastroenterită, hepatită, hidradenită supurativă, laringită, mastită, meningită, mielită miocardită, miozită, nefrită, ooforită, orhită, osteită, otită, pancreatită, parotită, pericardită, peritonită, faringită, pleurită, flebită, pneumonită, pneumonie, proctită, prostatită, pielonefrită, rinită, salpingită, sinuzită, stomatită, sinovită, tendonită, tonsilită, uveită, vaginită, vasculită, și vulvită sunt exemple de tulburări inflamatorii tratabile prin inhibarea BTK.

Lupus și sindrom Sjögren, artrită reumatoidă, artrită psoriazică, osteoartrită, boală Still, artrită juvenilă, diabet, miastenienie gravis, tiroidită Hashimoto, tiroidită Ord, boală Graves, sindrom Sjogren, sindrom Guillain-Barre, encefalomielită diseminată encefalomielită acută, boală Addison, sindrom opsoclonus-myooclonus, spondilită anchilozantă, sindrom antifosfolipidic, anemie aplazică, hepatită autoimună, boală celiacă, sindrom Goodpasture, purpura trombocitopenică idiopatică, nevrită optică, sclerodermie, ciroză biliară primară, sindrom Reite, arterită Takayasu, arterită temporală, anemie hemolitică autoimună caldă, granulomatoză Wegener, psoriazis, alopecie universală, boală Behcet, oboesală cronică, disautonomie, endometrioză, cistită interstițială, neuromiotonie, sclerodermie, și vulvodinie sunt exemple de boli imunologice tratabile prin inhibarea BTK.

Boală grefă versus gazdă, transplant, transfuzie, anafilaxie, alergii, hipersensibilitate de tip I, conjunctivită alergică, rinită alergică, și dermatită atopică sunt exemple de afecțiuni heteroimune tratabile prin inhibarea BTK.

Fibroză pulmonară, fibroză pulmonară idiopatică (IPF), pneumonită interstițială uzuală (UIP), boală pulmonară interstițială, alveolită fibrozantă criptogenică (CFA), bronșiolită obliterantă, bronșiectazie, boala ficatului gras, steatoză, steatohepatită nonalcoolică (NASH), boală hepatică colestatică (de exemplu, ciroză biliară primară (PBC), ciroză, fibroză hepatică indusă de alcool, leziune a canalului biliar, fibroză biliară, coleastă sau colangiopatii. În unele realizări, fibroza hepatică sau a ficatului include, dar nu este limitată la, fibroză hepatică asociată cu alcoolism, infecție virală, hepatită C, B sau D, hepatită autoimună, boala ficatului gras nonalcoolică (NAFLD), fibroză masivă progresivă, expunere la toxine sau iritanți, fibroză renală (de exemplu fibroză renală cronică), nefropatii asociate cu leziune/fibroza (de exemplu, nefropatii cronice asociate cu diabet, nefropatie diabetică, lupus, sclerodermie a rinichiului, nefrită glomerulară, scleroză glomerulară segmentară focală, nefropatie IgA fibroză renală asociată cu boală renală cronică umană (CKD), nefropatie progresivă cronică (CPN), fibroză tubulointerstițială, obstrucție uretrală, uremie cronică, nefrită interstițială cronică, nefropatie de radiație, glomeruloscleroză, glomerulonefroza progresivă (PGN), leziune de microangiopatie endotelială/trombotică, nefropatie asociată cu HIV, sau fibroză asociată cu expunere la o toxină, un iritant, un agent chimioterapic, fibroză asociată cu sclerodermie; fibroză intestinală indusă de radiație; fibroză asociată cu o tulburare inflamatorie a părții anterioare a intestinului cum ar fi esofag Barrett și gastrită cronică, și/sau fibroză asociată cu o tulburare inflamatorie a părții posterioare a intestinului, cum ar fi boală inflamatorie intestinală (IBD), colită ulcerativă și boală Crohn, degenerare maculară legată de vârstă, retinopatie diabetică, retinopatie de prematuritate și glaucom neovascular sunt exemple de fibroză tratabile prin inhibarea BTK.

Artrită, scleroză multiplă, osteoporoză, sindrom de colon iritabil, boală inflamatorie intestinală, boală Crohn și lupus sunt exemple de boli imunologice tratabile prin inhibarea BTK. Artrita este un exemplu de tulburare inflamatorie tratabilă prin inhibarea BTK. Lupusul și sindromul Sjogren sunt exemple de boli autoimune tratabile prin inhibarea BTK.

Oricare din afecțiunile divulgate mai sus ca fiind tratabile prin inhibarea BTK pot fi tratate printr-un compus al invenției, sau pot fi tratate prin utilizarea unui compus din prezenta invenție.

În realizări, un compus al invenției poate fi pentru utilizare în tratamentul pentru: cancer, limfom, leucemie, boli imunologice, boli autoimune și tulburări inflamatorii. Compusul invenției poate fi pentru utilizare în tratamentul afecțiunilor specifice selectate dintre: malignitate a celulelor B, limfom cu celule B, limfom difuz cu celule B mari, leucemie limfocitară cronică, limfom non-Hodgkin, ABC-DLBCL, limfom cu celule de manta, limfom folicular, leucemie cu limfom cu celule păroase cu celule B non-Hodgkin, macroglobulinemie Waldenstrom, mielom multiplu, cancer osos, metastază osoasă, artrită, scleroză multiplă osteoporoză, sindrom de colon iritabil, boală inflamatorie intestinală, boală Crohn, sindrom Sjögren și lupus. Compușii pot fi de asemenea utilizați pentru tratamentul tulburărilor asociate cu transplant renal.

Intr-o realizare compusul invenției poate fi pentru utilizare în tratamentul afecțiunilor specifice selectate dintre: malignitate a celulelor B, limfom cu celule B, limfom difuz cu celule B mari, leucemie limfocitară cronică, limfom non-Hodgkin, ABC-DLBCL, limfom cu celule de

manta, limfom folicular, leucemie cu celule păroase, limfom non-Hodgkin cu celule B, macroglobulinemie Waldenstrom, mielom multiplu, lupus și artrită.

Intr-un alt aspect al invenției este prevăzută o compoziție farmaceutică, în care compoziția cuprinde un compus al invenției și excipienți acceptabili farmaceutici.

- 5 Intr-o realizare compoziția farmaceutică poate fi un produs de combinație cuprinzând un agent suplimentar, activ farmaceutic. Agentul suplimentar activ farmaceutic poate fi un agent antitumoral descris mai jos

DESCRIERE DETALIATĂ

10

În continuare sunt date definiții ale termenilor utilizați în această cerere. Orice termen nedefinit aici are sensul normal, așa cum este înțeles de o persoană în specialitate.

Termenul „halo” se referă la unul dintre halogeni, grupa 7 din tabelul periodic. În special termenul se referă la fluor, clor, brom și iod. Preferabil, termenul se referă la fluor sau clor.

15

Termenul „alchil” se referă la o catenă de hidrocarbură liniară sau ramificată. De exemplu, termenii „alchil C₁₋₈” sau „alchil C₁₋₆” se referă la o catenă de hidrocarbură liniară sau ramificată conținând 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 atomi de carbon sau 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, sau 8 atomi de carbon, de exemplu metil, etil, *n*-propil, *izo*-propil, *n*-butil, *sec*-butil, *terț*-butil, *n*-pentil și *n*-hexil. Grupările alchilen pot fi în mod asemănător liniare sau ramificate și pot avea două locuri de atașare la restul moleculei. Mai mult, o grupare alchilen poate corespunde, de exemplu, uneia dintre acele grupări alchil enumerate în acest paragraf. Grupările alchil și alchilen pot fi nesubstituite sau substituite cu unul sau mai mulți substituenți. Substituenții posibili sunt descriși mai jos. Substituenții pentru gruparea alchil pot fi halogen, de exemplu fluor, clor, brom și iod, OH, =O, sau alcoxi C₁₋₆.

25

Termenul „alcoxi” se referă la o grupare alchil care este atașată la o moleculă prin oxigen. Aceasta include radicali în care partea alchil poate fi liniară sau ramificată. De exemplu, termenul „alcoxi C₁₋₆” se referă la o grupare alchil care este atașată la o moleculă prin oxigen conținând 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 atomi de carbon, de exemplu metil, etil, *n*-propil, *izo*-propil, *n*-butil, *sec*-butil, *terț*-butil, *n*-pentil și *n*-hexil. Prin urmare, gruparea alcoxi poate fi metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *izo*-propoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *terț*-butoxi, *n*-pentoxi și *n*-hexoxi. Partea alchil din gruparea alcoxi poate fi nesubstituită sau substituită cu unul sau mai mulți substituenți. Substituenții posibili sunt descriși mai jos. Substituenții pentru gruparea alchil pot fi halogen, de exemplu fluor, clor, brom și iod, OH, alcoxi C₁₋₆.

30

Termenul „alchil eter” se referă la un alchil cu catenă liniară sau ramificată care este întrerupt printr-un singur atom de oxigen pentru a furniza un eter. De exemplu, termenii „alchil C₂₋₆ eter” sau „alchil C₂₋₄ eter” se referă la o catenă de hidrocarbură liniară sau ramificată conținând 2, 3, 4, 5 sau 6 atomi de carbon sau 2, 3, sau 4 atomi de carbon cu un singur atom de oxigen în catenă, de exemplu -CH₂OCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₃OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂O(CH₂)₂CH₃ sau -(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃.

40

Termenul „haloalchil” se referă la o catenă de hidrocarbură substituită cu cel puțin un atom de halogen ales în mod independent la fiecare apariție, de exemplu fluor, clor, brom și iod. Atomul de halogen poate fi prezent la orice poziție pe catena de hidrocarbură. De exemplu, „haloalchil C₁₋₆” se referă la o catenă de hidrocarbură substituită cu cel puțin un atom de halogen conținând 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 atomi de carbon, de exemplu clorometil, fluorometil, trifluorometil, cloroetil de exemplu 1-clorometil și 2-cloroetil, tricloroetil de exemplu 1,2,2-tricloroetil, 2,2,2-tricloroetil, fluoroetil de exemplu 1-fluorometil și 2-fluoroetil, trifluoroetil de exemplu 1,2,2-trifluoroetil și 2,2,2-trifluoroetil, cloropropil, tricloropropil, fluoropropil, trifluoropropil.

45

Termenul „alchenil” se referă la o catenă de hidrocarbură liniară sau ramificată conținând cel puțin o legătură dublă. De exemplu, termenul „alchenil C₂₋₆” se referă la o catenă de hidrocarbură liniară sau ramificată conținând cel puțin o legătură dublă având 2, 3, 4, 5 sau 6 atomi de carbon. Legătura dublă (legăturile duble) pot fi prezente ca izomer *E* sau *Z*. Legătura dublă poate fi la orice poziție posibilă din catena de hidrocarbură. De exemplu, „alchenil C₂₋₆” poate fi etenil, propenil, butenil, butadienil, pentenil, pentadienil, hexenil și hexadienil.

50

Termenul „alchil” se referă la o catenă de hidrocarbură liniară sau ramificată conținând cel puțin o legătură triplă. De exemplu, termenul „alchil C₂₋₆” se referă la o catenă de hidrocarbură liniară sau ramificată conținând cel puțin o legătură triplă având 2, 3, 4, 5 sau 6 atomi de carbon. Legătură triplă poate fi la orice poziție posibilă din catena de hidrocarbură. De exemplu, „alchil C₂₋₆” poate fi etinil, propinil, butinil, pentinil și hexinil.

55

Termenul „heteroalchil” se referă la o catenă de hidrocarbură liniară sau ramificată conținând cel puțin un heteroatom selectat dintre N, O și S poziționat între orice carbon în catenă sau la un capăt al catenei. De exemplu, termenul „heteroalchil C₁₋₆” se referă la o catenă de

60

hidrocarbură liniară sau ramificată conținând 1, 2, 3, 4, 5, sau 6 atomi de carbon și cel puțin un heteroatom selectat dintre N, O și S poziționat între orice carbon în catenă sau la un capăt al catenei. De exemplu, catena de hidrocarbură poate conține unu sau doi heteroatomi. Heteroalchil C_{1-6} poate fi legat la restul moleculei printr-un carbon sau un heteroatom. De exemplu,

5 „heteroalchil C_{1-6} “ poate fi *N*-alchil C_{1-6} , *N,N*-alchil C_{1-6} , sau O-alchil C_{1-6} .

Termenul „carbociclic“ se referă la un sistem conținând un inel carbon, saturat sau nesaturat. Un sistem „carbociclic“ poate fi un sistem inelar monociclic sau policiclic fuzionat, de exemplu, biciclic sau triciclic. Un radical „carbociclic“ poate conține de la 3 până la 14 atomi de carbon, de exemplu, 3 până la 8 atomi de carbon într-un sistem monociclic și 7 până la 14 atomi de carbon într-un sistem policiclic. „Carbociclic“ cuprinde radicali cicloalchil, radicali cicloalchenil, sisteme inelare aril și sisteme inelare condensate incluzând o porțiune aromatică.

Termenul „heterociclic“ se referă la un sistem inelar saturat sau nesaturat conținând cel puțin un heteroatom selectat dintre N, O sau S. Un sistem „heterociclic“ poate conține 1, 2, 3 sau 4 heteroatomi, de exemplu 1 sau 2. Un sistem „heterociclic“ poate fi monociclic sau un sistem inelar policiclic fuzionat, de exemplu, biciclic sau triciclic. Un radical „heterociclic“ poate conține de la 3 până la 14 atomi de carbon, de exemplu, 3 până la 8 atomi de carbon într-un sistem monociclic și 7 până la 14 atomi de carbon într-un sistem policiclic. „Heterociclic“ cuprinde radicali heterocicloalchil, radicali heterocicloalchenil și radicali heteroaromatici. De exemplu, gruparea heterociclică poate fi: oxiran, aziridină, azetidină, oxetan, tetrahidrofuran, pirolidină, imidazolidină, succinimidă, pirazolidină, oxazolidină, izoxazolidină, tiazolidină, izotiazolidină, piperidină, morfolină, tiomorfolină, piperazină, și tetrahidropiran.

Termenul „cicloalchil“ se referă la un sistem inelar de hidrocarbură saturată. Gruparea „cicloalchil“ poate fi denumită ca „cicloalchil C_{3-10} “ conținând 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 atomi de carbon. Sistemul inelar poate fi un singur inel sau un sistem inelar bi-ciclic sau tri-ciclic. De exemplu, „cicloalchil“ poate fi ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, biciclohexil, cicloheptil și ciclooctil.

Termenul „cicloalchenil“ se referă la un sistem inelar de hidrocarbură nesaturată care nu este aromatic. Gruparea „cicloalchenil“ poate fi denumită ca „cicloalchenil C_{3-10} “. Un „cicloalchenil C_{3-10} “ este un sistem inelar conținând 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 atomi de carbon. Inelul poate conține mai mult de o legătură dublă cu condiția că atunci sistemul inelar nu este aromatic. Sistemul inelar poate fi un singur inel sau un sistem inelar bi-ciclic sau tri-ciclic. De exemplu, „cicloalchenil“ poate fi ciclopropenil, ciclobutenil, ciclopentenil, ciclopentadienil, ciclohexenil, ciclohexadienil, cicloheptenil, cicloheptadienil, ciclooctenil și cicloatadienil.

Termenul „heterocicloalchil“ se referă la un sistem inelar de hidrocarbură saturată cu cel puțin un heteroatom în inel, selectat dintre N, O și S. Gruparea „heterocicloalchil“ poate fi denumită ca „heterocicloalchil C_{3-10} “. Un „heterocicloalchil C_{3-10} “ este un sistem inelar conținând 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 atomi cel puțin unul fiind un heteroatom. De exemplu pot fi 1, 2 sau 3 heteroatomi, opțional 1 sau 2. Gruparea „heterocicloalchil“ poate fi de asemenea denumită ca „heterocicloalchil cu 3 până la 10 membri“ care este de asemenea un sistem inelar conținând 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 atomi cel puțin unul fiind un heteroatom. Sistemul inelar poate fi un singur inel sau un sistem inelar bi-ciclic sau tri-ciclic. Acolo unde sistemul inelar este biciclic unul dintre inele poate fi un inel aromatic, de exemplu ca în indan. „Heterocicloalchil“ poate fi legat la restul moleculei prin orice atom de carbon sau heteroatom. „Heterocicloalchil“ poate avea una sau mai multe, de exemplu una sau două, legături la restul moleculei: aceste legături pot fi prin oricare dintre atomii din inel. De exemplu, „heterocicloalchil“ poate fi oxiran, aziridină, azetidină, oxetan, tetrahidrofuran, pirolidină, imidazolidină, succinimidă, pirazolidină, oxazolidină, izoxazolidină, tiazolidină, izotiazolidină, piperidină, morfolină, tiomorfolină, piperazină, tetrahidropiran, și indan.

Termenul „heterocicloalchenil“ se referă la un sistem inelar de hidrocarbură nesaturată cu cel puțin un heteroatom în inel, selectat dintre N, O și S. Gruparea „heterocicloalchenil“ poate fi denumită ca „heterocicloalchenil C_{3-10} “. Un „heterocicloalchenil C_{3-10} “ este un sistem inelar conținând 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 atomi cel puțin unul fiind un heteroatom. De exemplu pot fi 1, 2 sau 3 heteroatomi, opțional 1 sau 2. Gruparea „heterocicloalchenil“ poate fi de asemenea denumită ca „heterocicloalchenil cu 3 până la 10 membri“ care este de asemenea un sistem inelar conținând 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 atomi cel puțin unul fiind un heteroatom. Sistemul inelar poate fi un singur inel sau un sistem inelar bi-ciclic sau tri-ciclic. Acolo unde sistemul inelar este biciclic unul dintre inele poate fi un inel aromatic, de exemplu ca în indolină și dihidrobenzofuran. „Heterocicloalchenil“ poate fi legat la restul moleculei prin orice atom de carbon sau heteroatom. „Heterocicloalchenil“ poate avea una sau mai multe, de exemplu una sau două, legături la restul moleculei: aceste legături pot fi prin oricare dintre atomii din inel. De exemplu, „heterocicloalchenil C_{3-8} “ poate fi tetrahidropiridină, dihidropiran, dihidrofuran, pirolină, dihidrobenzofuran, dihidrobenzotiofen și indolină.

Termenul „aromatic“ cand s-a aplicat la un substituent ca întreg înseamnă un singur inel sau un sistem inelar policiclic cu $4n + 2$ electroni într-un sistem π conjugat în inelul sau sistemul inelar unde toți atomii care contribuie la sistemul π conjugat sunt în același plan.

5 Termenul „aril“ se referă la un sistem inelar de hidrocarbură aromatică. Sistemul are inelar $4n + 2$ electroni într-un sistem π conjugat într-un inel unde toți atomii care contribuie la sistemul π conjugat sunt în același plan. Sistemul inelar poate fi un singur inel sau un sistem inelar bi-ciclic sau tri-ciclic. De exemplu, „aril“ poate fi fenil și naftil. Sistemul aril însuși poate fi substituit cu alte grupări.

10 Termenul „heteroaril“ se referă la un sistem inelar de hidrocarbură aromatică cu cel puțin un heteroatom într-un singur inel sau într-un sistem ciclic condensat, selectat dintre O, N și S. Inelul sau sistemul inelar are $4n + 2$ electroni într-un sistem π conjugat unde toți atomii care contribuie la sistemul π conjugat sunt în același plan. Sistemul inelar poate fi un singur inel sau un sistem inelar bi-ciclic sau tri-ciclic. De exemplu, „heteroaril“ poate fi imidazol, tienă, furan, tiantren, pirol, benzimidazol, pirazol, pirazină, piridină, pirimidină și indol.

15 Termenul „alkaril“ se referă la o grupare aril, așa cum s-a definit mai sus, legată la un alchil C_{1-4} , unde gruparea alchil C_{1-4} furnizează atașarea la restul moleculei.

Termenul „alkheteroaril“ se referă la o grupare heteroaril, așa cum s-a definit mai sus, legată la un alchil C_{1-4} , unde gruparea alchil C_{1-4} furnizează atașarea la restul moleculei.

20 Termenul „halogen“ aici include referirea la F, Cl, Br și I. Halogen poate fi Cl. Halogen poate fi F.

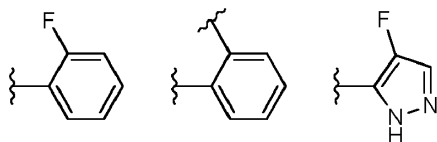
O legătură care se termină într-o “” arată că legătura este conectată la un alt atom care nu este prezentat în structură. O legătură care se termină în interiorul unei structuri ciclice și nu se termină la atomul de N al structurii inelului arată că legătura poate fi conectată la oricare din atomii din structura inelului, acolo unde valența permite.

25 În cazul în care un radical este substituit, el poate fi substituit la orice punct pe radical unde este chimic posibil și în concordanță cu cerințele valenței atomice. Radicalul poate fi substituit cu unul sau mai mulți substituenți, de exemplu 1, 2, 3 sau 4 substituenți; opțional există 1 sau 2 substituenți pe o grupare. Acolo unde există doi sau mai mulți substituenți, substituenții pot fi identici sau diferiți. Substituentul(substituenții) se pot selecta dintre: OH, NHR^9 , amidino, 30 guanidino, hidroxiguanidino, formamidino, izotioureido, ureido, mercapto, $C(O)H$, acil, aciloxi, carboxi, sulfo, sulfamoi, carbamoi, ciano, azo, nitro, halo, alchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-8} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , aril, heteroaril sau alkaril. Acolo unde gruparea de substituit este o grupare alchil substituentul poate fi =O. Acolo unde radicalul este substituit cu doi sau mai mulți substituenți și doi dintre substituenți sunt adiacenți, substituenții adiacenți pot forma 35 un inel C_{4-8} împreună cu atomii din radicalul pe care substituenții sunt substituiți, în care inelul C_{4-8} este un inel de hidrocarbură saturată sau nesaturată cu 4, 5, 6, 7, sau 8 atomi de carbon sau un inel de hidrocarbură saturată sau nesaturată cu 4, 5, 6, 7, sau 8 atomi de carbon și 1, 2 sau 3 heteroatomi.

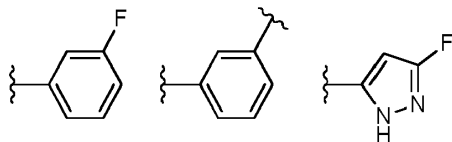
40 Dacă este posibil chimic să se întâmple așa, un substituent ciclic poate fi substituit pe o grupare astfel încât formează un spiro-ciclu.

Substituenți sunt prezenți numai la poziții unde este chimic posibil, persoana calificată în domeniu fiind capabilă să decidă (fie experimental sau teoretic) fără efort necorespunzător care substituții sunt posibile chimic și care nu sunt.

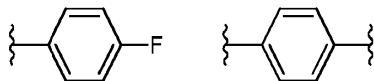
45 Substituțiile orto, meta și para sunt termeni bine înțeleși în domeniu. Pentru a nu exista dubii, substituția „orto“ este un tipar de substituție unde atomii de carbon adiacenți posedă un substituent, fie o grupare simplă, de exemplu gruparea floro în exemplul mai jos, fie alte porțiuni de moleculă, așa cum s-a indicat prin legătura care se termină în “”.



50 Substituția „meta“ este un tipar de substituție unde doi substituenți sunt pe atomi de carbon despărțiți unul de celălalt printr-un carbon, adică cu un singur atom de carbon între atomii de carbon substituiți. Cu alte cuvinte există un substituent pe al doilea atom de la atomul cu un alt substituent. De exemplu grupările de mai jos sunt meta substituite.



5 Substituția „para” este un tipar de substituție unde doi substituenți sunt pe atomi de carbon despărțiți unul de celălalt prin doi atomi de carbon, adică cu doi atomi de carbon între atomii de carbon substituiți. Cu alte cuvinte există un substituent pe al treilea atom de la atomul cu un alt substituent. De exemplu grupările de mai jos sunt substituite în para.



10 Prin „acil” se înțelege un radical organic derivat din, de exemplu, un acid organic prin îndepărtarea grupării hidroxil, de exemplu un radical având formula $R-C(O)-$, unde R poate fi selectat dintre H, alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-8} , fenil, benzil sau grupare fenetil, de ex. R este H sau alchil C_{1-3} . Într-o realizare acil este alchil-carbonil. Exemplele de grupări acil includ, dar nu sunt limitate la, formil, acetil, propionil și butiril. O grupare acil specială este acetil.

15 În realizări în care există un singur enantiomer al compușilor invenției, compușii invenției pot avea o puritate enantiomerică de cel puțin aproximativ 90% exces enantiomeric (ee), cel puțin aproximativ 95% exces enantiomeric (ee), cel puțin aproximativ 98% exces enantiomeric (ee), cel puțin aproximativ 99% exces enantiomeric (ee), sau 100% exces enantiomeric (ee). În realizări unde există un amestec de enantiomeri ai compușilor invenției, compușii invenției pot fi un amestec racemic sau orice alt amestec de enantiomeri, de exemplu compușii invenției pot avea o puritate enantiomerică de cel puțin aproximativ 50% exces enantiomeric (ee), cel puțin aproximativ 60% exces enantiomeric (ee), cel puțin aproximativ 70% exces enantiomeric (ee), cel puțin aproximativ 80% exces enantiomeric (ee), cel puțin aproximativ 90% exces enantiomeric (ee), sau cel puțin aproximativ 95% exces enantiomeric (ee).

25 Pe parcursul descrierii, divulgarea unui compus cuprinde, de asemenea, săruri acceptabile farmaceutic, solvați și stereoisomeri ai acestuia. Acolo unde compusul are un stereocentru, atât stereoisomerii (R) și (S) sunt incluși în vedere de către invenție, în mod egal amestecurile de stereoisomeri sau un amestec racemic este avut în vedere prin prezenta cerere de brevet. Acolo unde un compus al invenției are doi sau mai mulți stereocentri orice combinație de stereoisomeri (R) și (S) este avută în vedere. Combinația de stereoisomeri (R) și (S) poate conduce la un amestec diastereomeric sau la un singur diastereoisomer. Compușii invenției pot fi prezenți ca stereoisomeri singuri sau pot fi amestecuri de stereoisomeri, de exemplu amestecuri racemice și alte amestecuri, amestecuri enantiomerice și diastereoemice. Acolo unde amestecul este un amestec de enantiomeri excesul enantiomeric poate fi oricare dintre cele divulgate mai sus. Acolo unde compusul este un singur stereoisomer, compușii pot conține încă alți diastereoisomeri sau enantiomeri ca impurități. Prin urmare, un singur stereoisomer nu are neapărat un exces enantiomeric (e.e.) sau un exces diastereomeric (d.e.) de 100%, dar ar putea avea un e.e. sau d.e. de aproximativ cel puțin 85%.

40 Invenția are în vedere săruri acceptabile farmaceutic ale compușilor cu formula (II). Acestea pot include săruri de adăugare de acid și de adăugare de baze ale compușilor. Acestea pot fi săruri de adăugare de acid și săruri bazice ale compușilor. În plus invenția are în vedere solvați ai compușilor. Aceștia pot fi hidrați sau alte forme de solvați ai compusului.

45 Sărurile adecvate de adăugare de acid se formează din acizi care formează săruri netoxice. Exemplele includ săruri acetat, aspartat, benzoat, besilat, bicarbonat/carbonat, bisulfat/sulfat, borat, camsilat, citrat, edisilat, esilat, formiat, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, hexafluorofosfat, hibenzat, clorhidrat/clorură, bromhidrat/bromură, iodhidrat/iodură, isetionat, lactat, maleat, maleat, malonat, mesilat, metilsulfat, naftilat, 1,5-naftalindisulfonat, 2-napsilat, nicotinat, nitrat, orotat, oxalat, palmitat, pamoat, fosfat/fosfat acid/fosfat diacid, zaharat, stearat, succinat, tartrat, tosilat și trifluoroacetat.

50 Sărurile cu baze adecvate sunt formate din baze care formează săruri netoxice. Exemplele includ săruri de aluminiu, arginină, benzatină, calciu, colină, dietilamină, diolamină, glicină, lizină, magneziu, meglumină, olamină, potasiu, sodiu, trometamină și de zinc. Pot fi de asemenea formate hemisăruri ale acizilor și bazelor, de exemplu, săruri hemisulfat și hemicalciu. Pentru o revizuire a sărurilor adecvate, vezi „Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” by Stahl și Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germania, 2002).

Sărurile acceptabile farmaceutic ale compușilor cu formula (II) pot fi preparate prin una sau mai multe din cele trei metode:

- (i) prin reacția unui compus cu formula (II) cu acidul dorit sau baza dorită;
- (ii) prin îndepărtarea unei grupări de protecție labilă la acid sau bază dintr-un precursor adecvat al compusului cu formula (II) sau prin deschiderea inelului unui precursor ciclic adecvat, de exemplu, o lactonă sau lactamă, utilizând acid sau bază dorită; sau
- (iii) prin transformarea unei sări a compusului cu formula (II) în alta printr-o reacție cu un acid sau o bază adecvată sau prin intermediul unei coloane cu schimbători de ioni adecvați.

Toate cele trei reacții sunt de obicei efectuate în soluție. Sarea rezultată poate precipita și poate fi colectată prin filtrare sau poate fi recuperată prin evaporarea solventului. Gradul de ionizare al sării rezultate poate varia de la complet ionizată la aproape neionizată.

Compușii invenției pot exista în ambele forme, nesolvată și solvată. Termenul 'solvat' este utilizat aici pentru a descrie un complex molecular cuprinzând compusul invenției și o cantitate stoechiometrică din una sau mai multe molecule de solvent acceptabil farmaceutic, de exemplu, etanol. Termenul 'hidrat' este utilizat când solventul menționat este apă.

În domeniul invenției sunt incluși complecși cum ar fi clatrați, complecși de includere medicament-gază în care, în contrast cu solvații menționați anterior, medicamentul și gază sunt în cantități stoechiometrice sau nestoechiometrice. De asemenea sunt incluși complecșii medicamentului conținând două sau mai multe componente organice și/sau anorganice care pot fi în cantități stoechiometrice sau nestoechiometrice. Complecșii rezultați pot fi ionizați, parțial ionizați, sau neionizați. Pentru o revizuire a unor astfel de complecși, vezi J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Haleblan (August 1975).

În continuare în acest document toate referirile la compușii oricărei formule includ referiri la săruri, solvați și complecși ai acestuia și la solvați și la complecșii sărurilor acestora.

Compușii invenției includ compuși dintr-o serie de formule definite aici, incluzând toate polimorfele și formele externe ale cristalelor acestora și compuși marcați izotopic ai invenției.

Înainte de purificare, compușii prezentei invenții pot exista ca un amestec de enantiomeri depinzând de procedeul de sinteză utilizat. Enantiomerii pot fi separați prin tehnicile convenționale cunoscute în domeniu. Astfel invenția acoperă enantiomeri individuali precum și amestecuri ale acestora.

Pentru unele din etapele procedurii de preparare a compușilor cu formula (II), poate fi necesar să se protejeze funcțiunile potențial reactive care nu se dorește să reacționeze, și apoi să se scindeze grupările de protecție menționate. Într-un astfel de caz, poate fi utilizat orice radical de protejare compatibil. În special, pot fi utilizate metodele de protejare și deprotejare cum ar fi cele descrise de către T.W. GREENE (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley- Interscience Publication, 1981) sau by P. J. Kocienski (Protecting groups, Georg Thieme Verlag, 1994). Toate reacțiile și preparările de noi materii prime de mai sus utilizate în metodele precedente și reactivii și condițiile de reacție adecvate sunt convenționale pentru performanța sau prepararea lor precum și procedeele pentru izolarea produsului dorit sunt bine cunoscute celor calificați în domeniu cu referire la literatura precedentă și la exemplele și preparările din prezentul document.

De asemenea, compușii prezentei invenții precum și intermediarii pentru prepararea acestora pot fi purificați în conformitate cu diferite metode bine cunoscute, cum ar fi de exemplu cristalizare sau cromatografie.

Compusul pentru utilizare în tratamentul cancerului, limfomului, leucemiei sau bolilor imunologice așa cum s-a definit mai sus în acest document poate fi aplicat ca terapie unică sau poate fi o terapie de combinație cu un agent activ suplimentar.

Compusul pentru utilizare în tratamentul cancerului, limfomului sau leucemiei poate implica, în plus față de compusul invenției, chirurgie convențională sau radioterapie sau chimioterapie. O astfel de chimioterapie poate include una sau mai multe din următoarele categorii de agenți anti-tumorali:

- (i) medicamente antiproliferative/antineoplazice și combinații ale acestora, cum ar fi agenți alchilanți (de exemplu cis-platin, oxaliplatin, carboplatin, ciclofosfamidă, azot iperită, bendamustin, melfalan, clorambucil, busulfan, temozolamidă și nitrozouree); antimetaboliți (de exemplu gemcitabină și antifolați cum ar fi fluoropirimidine cum ar fi 5-fluorouracil și tegafur, raltitrexed, metotrexat, pemetrexed, citozină arabinozidă, și hidroxiuree); antibiotice (de exemplu antracicline cum ar fi adriamicină, bleomicină, doxorubicină, daunomicină, epirubicină, idarubicină, mitomicină-C, dactinomycină și mitramycină); agenți antimitotici (de exemplu alcaloizi vinca cum ar fi vincristină, vinblastină, vindesină și vinorelbina și taxoizi cum ar fi taxol și taxoter și inhibitori de polokinază); inhibitori de proteazom, de exemplu carfilzomib și bortezomib; terapie cu interferon; și inhibitori de topoizomerază (de exemplu epipodofilotoxine cum ar fi etoposid și teniposid, amsacrină, topotecan, mitoxantronă și camptotecină);

- (ii) agenți citostatici cum ar fi antiestrogeni (de exemplu tamoxifen, fulvestrant, toremifen, raloxifen, droloxifen și iodoxifen), antiandrogeni (de exemplu bicalutamidă, flutamidă, nilutamidă și acetat de ciproteronă), antagoniști ai LHRH sau agoniști ai LHRH (de exemplu goserelin, leuprorelin și buserelin), progestogeni (de exemplu acetat de megestrol), inhibitori de aromatază (de exemplu anastrozol, letrozol, vorazol și exemestan) și inhibitori de 5 α -reductază cum ar fi finasteridă;
- (iii) agenți anti-invăzie, de exemplu dasatinib și bosutinib (SKI-606), și inhibitori de metaloproteinază, inhibitori ai funcției receptorului activatorului plasminogen al urokinazei sau anticorpi pentru Heparanază;
- (iv) inhibitori ai funcției factorului de creștere: de exemplu astfel de inhibitori includ anticorpi ai factorului de creștere și anticorpi ai receptorului factorului de creștere, de exemplu anticorpii trastuzumab al anti-erbB2 [Herceptin™], anticorpii panitumumab al anti-EGFR, anticorpii cetuximab al anti-erbB1, inhibitori ai tirozin kinazei, de exemplu inhibitori ai familiei factorului de creștere epidermală (de exemplu inhibitori ai familiei EGFR de tirozin kinază cum ar fi gefitinib, erlotinib și 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-chinazolin-4-amină (CI 1033), inhibitori ai erbB2 a tirozin kinazei cum ar fi lapatinib); inhibitori ai familiei factorului de creștere a hepatocitelor; inhibitorii factorului de creștere din familie insulinei; modulatori ai regulatorilor proteici ai apoptozei celulare (de exemplu inhibitori ai Bcl-2); inhibitori ai factorului de creștere derivat din familia trombocite cum ar fi imatinib și/sau nilotinib (AMN107); inhibitori ai serin/treonin kinazei (de exemplu inhibitori de semnalizare a Ras/Raf cum ar fi inhibitori ai farnesil transferazei, de exemplu sorafenib , tipifarnib și lonafarnib), inhibitori de semnalizare celulară prin MEK și/sau AKT kinaze, inhibitori ai c-kit, inhibitori abl ai kinazei, inhibitori PI3 ai kinazei, inhibitori Plt3 ai kinazei, inhibitori CSF-1 R ai kinazei, receptor al IGF, inhibitori ai kinazei; inhibitori aurora ai kinazei și inhibitori ai kinazei dependenți de ciclină cum ar fi inhibitori CDK2 și/sau CDK4;
- (v) agenți antiangiogenici cum ar fi cei care inhibă efectele factorului de creștere vasculară endotelială, [de exemplu anticorpii anti-vascular al factorului de creștere a celulelor endoteliale bevacizumab (Avastin™); talidomidă; lenalidomidă; și de exemplu, un inhibitor al receptorului VEGF de tirozin kinază cum ar fi vandetanib, vatalanib, sunitinib, axitinib și pazopanib;
- (vi) abordări de terapie genetică, incluzând de exemplu abordări pentru a înlocui genele aberante cum ar fi aberantă p53 sau aberantă BRCA1 sau BRCA2;
- (vii) abordările imunoterapice, incluzând de exemplu terapie cu anticorp cum ar fi alemtuzumab, rituximab, ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) și ofatumumab; interferoni cum ar fi interferon α ; interleukine cum ar fi IL-2 (aldesleukină); inhibitori de interleukină de exemplu inhibitori IRAK4;
- vaccinuri pentru cancer incluzând vaccinuri profilactice și de tratament cum ar fi vaccinuri HPV, de exemplu Gardasil, Cervarix, Oncophage și Sipuleucel-T (Provenge); și modulatori ai receptorului de tip Toll de exemplu agoniști ai TLR-7 sau TLR-9; și
- (viii) agenți citotoxici de exemplu fludarabină (fludara), cladribină, pentostatină (Nipent™);
- (ix) steroizi cum ar fi corticosteroizi, incluzând glucocorticoizi și mineralocorticoizi, de exemplu aclometazonă, dipropionat de aclometazonă, aldosteronă, amcinonidă, beclometazonă, dipropionat de beclometazonă, betametazonă, betametazonă dipropionat, betametazonă fosfat de sodiu, valerat de betametazonă, budesonidă, clobetazonă, butirat de clobetazonă, propionat de clobetazonă, cloprednol, cortizon, cortizon acetat, cortivazol, deoxicortonă, desonid, dezoximetazonă, dexametazonă, dexametazonă fosfat de sodiu, izonicotinat de dexametazonă, difluorocortolonă, fluclorolonă, flumetazonă, flunisolid, fluocinolon, fluocinolon acetamidă, fluocinonidă, fluocortin butil, fluorocortizon, fluorocortolonă, caproat de fluocortolonă, pivalat de fluocortolonă, fluorometolonă, flupredniden, acetat de flupredniden, flurandrenolonă, fluticasonă, propionat de fluticasonă, halcinonidă, hidroclortizon, acetat de hidroclortizon, butirat de hidroclortizon, aceponat de hidroclortizon, butirat de hidroclortizon, valerat de hidroclortizon, icometazonă, enbutat de icometazonă, meprednison, metilprednisolon, mometazonă parametazonă, furoat de mometazonă monohidrat, prednicarbat, prednisolon, prednison, tixocortol, pivalat de tixocortol, triamcinolonă, triamcinolon acetamidă, triamcinolon alcool și derivații lor acceptabil farmaceutic respectivi. Poate fi utilizată o combinație de steroizi, de exemplu o combinație de doi sau mai mulți steroizi menționați în acest paragraf;
- (x) terapii ținute, de exemplu inhibitori ai PI3Kd, de exemplu idelalisib și perifosină.
- Compusul pentru utilizare în tratamentul bolilor imunologice poate implica, în plus față de compusul invenției, agenți activi suplimentari. Agenții activi suplimentari pot fi unul sau mai mulți agenți activi utilizați pentru a trata afecțiunea care este tratată de compusul cu formula (II) și agent suplimentar activ. Agenții activi suplimentari pot include unul sau mai mulți din agenții activi următori:

- (i) steroizi cum ar fi corticosteroizi, incluzând glucocorticoizi și mineralocorticoizi, de exemplu aclometazonă, dipropionat de aclometazonă, aldosteronă, amcinonidă, beclometazonă, dipropionat de beclometazonă, betametazonă, dipropionat de betametazonă, betametazonă fosfat de sodiu, valerat de betametazonă, budesonid, clobetazonă, butirat de clobetazonă, propionat de clobetasol, 5 cloprednol, cortizon, acetat de cortizon, cortivazol, deoxicortonă, desonid, desoximetazonă, dexametazonă, dexametazon fosfat de sodiu, izonicotinat de dexametazonă, difluorocortolonă, fluclorolonă, flumetazonă, flunisolid, fluocinolonă, fluocinolon acetamidă, fluocinonidă, butil fluocortină, fluorocortizon, fluorocortolonă, caproat de fluocortolonă, pivalat de fluocortolonă, fluorometolonă, flupredniden, acetat de flupredniden, flurandrenolonă, fluticasonă, propionat de fluticasonă, 10 halcinonidă, hidroclortizon, acetat de hidroclortizon, butirat de hidroclortizon, hidroclortizon aceponat, butirat de hidroclortizon, valerat de hidroclortizon, icometazonă, enbutat de icometazonă, meprednison, metilprednisolon, mometazonă parametazonă, furoat de mometazonă monohidrat, prednicarbat, prednisolon, prednison, tixocortol, pivalat de tixocortol, triamcinolonă, triamcinolon acetamidă, triamcinolon alcool și derivații lor acceptabili farmaceutic respectivi. 15 Poate fi utilizată o combinație de steroizi, de exemplu o combinație de doi sau mai mulți steroizi menționați în acest paragraf;
- (ii) inhibitori ai TNF de exemplu etanercept; anticorpi monoclonali (de exemplu infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia), golimumab (Simponi)); proteine de fuziune (de exemplu etanercept (Enbrel)); și agonști 5-HT_{2A} (de exemplu 2,5-dimetoxi-4-iodoamfetamină, TCB-2, dietilamida acidului lisergic (LSD), dimetilazetidida acidului lisergic); 20 (iii) medicamente anti-inflamatoare, de exemplu medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene;
- (iv) inhibitori de dihidrofolat reductază/antifolați, de exemplu metotrexat, trimetoprim, brodimoprim, tetroxoprim, iclaprim, pemetrexed, raltrexed și pralatrexat; și
- (v) imunosupresive de exemplu ciclosporine, tacrolimus, sirolimus pimecrolimus, inhibitori ai 25 angiotensinei II (de exemplu Valsartan, Telmisartan, Losartan, Irbesartan, Azilsartan, Olmesartan, Candesartan, Eprosartan) și inhibitori al ACE de exemplu agenți conținând sulfhidril (de exemplu Captopril, Zofenopril), agenți conținând dicarboxilat (de exemplu Enalapril, Ramipril, Quinapril, Perindopril, Lisinopril, Benazepril, Imidapril, Zofenopril, Trandolapril), agenți conținând fosfat (de exemplu Fosinopril), casokinine, lactokinine și lactotripeptide
- 30 Un astfel de tratament de combinație poate fi obținut prin dozarea simultană, secvențială sau separată a componentelor individuale ale tratamentului. Astfel de produse combinate utilizează compoziții acestei invenții într-un interval de dozare eficient din punct de vedere terapeutic descris mai sus în acest document și celălalt agent farmaceutic activ în intervalul său de dozare aprobat.
- În conformitate cu un alt aspect al invenției este prevăzut un produs farmaceutic 35 cuprinzând un compus cu formula (II), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia așa cum s-a definit mai sus în acest document și un agent activ suplimentar. Agentul activ suplimentar poate fi un agent anti-tumoral așa cum s-a definit mai sus în acest document pentru tratamentul de combinație a unei afecțiuni modulate de către BTK.
- În conformitate cu un alt aspect al invenției este prevăzut un compus cu formula (II), sau 40 o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare simultan, secvențial sau separat cu un agent anti-tumoral suplimentar așa cum s-a definit mai sus în acest document, în tratamentul unei afecțiuni modulate de către BTK.
- În conformitate cu un alt aspect al invenției este prevăzută o utilizare a compusului cu formula (II) în combinație cu un agent anti-tumoral așa cum s-a descris mai sus în acest document. 45 Compusul cu formula (II) poate fi utilizat simultan, secvențial sau separat cu agent anti-tumoral suplimentar. Utilizarea poate fi într-un singur produs de combinație cuprinzând compusul cu formula (II) și agentul anti-tumoral.
- Afecțiunea modulată de către BTK descrisă mai sus poate fi cancer, leucemie sau cancer. Mai specific, afecțiunea modulată de către BTK poate fi selectată dintre: malignitatea celulei B, 50 limfom cu celule B, limfom difuz cu celule B mari, leucemie limfocitară cronică, limfom non-Hodgkin de exemplu ABC-DLBCL, limfom cu celule de manta, limfom folicular, leucemie cu limfom cu celule păroase cu celule B non-Hodgkin, macroglobulinemie Waldenstrom și mielom multiplu.
- Compoziții invenției pot exista într-o singură formă cristalină sau într-un amestec de forme 55 cristaline sau ei pot fi amorfi. Astfel, compoziții invenției destinați pentru utilizare farmaceutică pot fi administrați ca produse cristaline sau amorfe. Ei pot fi obținuți, de exemplu, ca dopuri solide, pulberi, sau filme prin metode cum ar fi precipitare, cristalizare, congelare uscare, sau uscare prin pulverizare, sau uscare evaporativă. Uscarea la microunde sau cu radio frecvență poate fi utilizată pentru acest scop.
- 60 Pentru compoziții invenției menționați mai sus doza administrată va varia, desigur, cu compusul utilizat, modul de administrare, tratamentul dorit și tulburarea indicată. De exemplu,

dacă compusul invenției este administrat oral, atunci doza zilnică de compus al invenției poate fi în intervalul de la 0,01 micrograme pe kilogram greutate corporală ($\mu\text{g/kg}$) până la 100 miligrame pe kilogram de greutate corporală (mg/kg).

Un compus al invenției, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, poate fi utilizat singur, dar va fi administrat în general sub forma unei compoziții farmaceutice în care compușii invenției sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia este în asociere cu un adjuvant, diluant sau purtător acceptabil farmaceutic. Procedeele convenționale pentru selecția și prepararea formulărilor farmaceutice adecvate sunt descrise de exemplu, în "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

În funcție de modul de administrare al compușilor invenției, compoziția farmaceutică care este utilizată pentru a administra compușii invenției va cuprinde preferabil de la 0,05 până la 99 % în greutate (procent din masă) compuși ai invenției, mai preferabil de la 0,05 până la 80 % în greutate compuși ai invenției, încă mai preferabil de la 0,10 până la 70 % în greutate compuși ai invenției, și chiar mai preferabil de la 0,10 până la 50 % în greutate compuși ai invenției, toate procente de masă fiind pe baza compoziției totale.

Compozițiile farmaceutice pot fi administrate topic (de exemplu pe piele) în forma, de exemplu, de creme, geluri, loțiuni, soluții, suspensii, sau sistemic, de exemplu prin administrare orală în forma de tablete, capsule, siropuri, pulberi sau granule; sau prin administrare parenterală în forma unei soluții, suspensii sau emulsii sterile pentru injecție (incluzând intravenoasă, subcutanată, intramusculară, intravasculară sau perfuzie); prin administrare rectală în formă de supozitoare; sau prin inhalare în forma unui aerosol.

Pentru administrare orală compușii invenției pot fi amestecați cu un adjuvant sau un purtător, de exemplu, lactoză, zaharoză, sorbitol, manitol; un amidon, de exemplu, amidon din cartofi, amidon din porumb sau amilopectină; un derivat de celuloză; un liant, de exemplu, gelatină sau polivinilpirolidonă; și/sau un lubrifiant, de exemplu, stearat de magneziu, stearat de calciu, polietilen glicol, o ceară, parafină, și altele asemenea, și apoi comprimați în tablete. Dacă sunt necesare tablete acoperite, miezurile, preparate așa cum s-a descris mai sus, pot fi acoperite cu o soluție concentrată de zahăr care poate conține, de exemplu, rășină arabică, gelatină, talc și dioxid de titan. Alternativ, tableta poate fi acoperită cu un polimer adecvat dizolvat într-un solvent organic cu ușor volatil.

Pentru prepararea capsulelor de gelatină moale, compușii invenției pot fi amestecați, de exemplu, cu un ulei vegetal sau polietilen glicol. Capsulele de gelatină tare pot conține granule de compus care folosesc oricare din excipienții menționați mai sus pentru tablete. De asemenea formulările lichide sau semisolidale ale compusului invenției pot fi umplute în capsule de gelatină tare. Preparatele lichide pentru aplicare orală pot fi în formă de siropuri sau suspensii, de exemplu, soluții conținând compusul invenției, restul fiind zahăr și un amestec de etanol, apă, glicerol și propilen glicol. Opțional astfel de preparate lichide pot conține agenți de colorare, agenți de aromatizare, agenți de îndulcire (cum ar fi zaharină), agenți conservanți și/sau carboximetilceluloză ca agent de îngroșare sau alți excipienți cunoscuți de cei calificați în domeniu.

Pentru administrare intravenoasă (parenteral) compușii invenției pot fi administrați ca soluție apoasă sau uleioasă, sterilă.

Mărimea dozei de compuși ai invenției pentru scopuri terapeutice va varia în mod natural în conformitate cu natura și severitatea afecțiunilor, vârsta și sexul animalului sau pacientului și calea de administrare, în conformitate cu principiile bine cunoscute ale medicinei.

Nivelurile dozei, frecvența dozei, și duratele tratamentului cu compuși ai invenției este de așteptat să difere în funcție de formulare și indicație clinică, vârstă, și condiții medicale comorbide ale pacientului. Durata standard de tratament cu compuși ai invenției este de așteptat să varieze între una și șapte zile pentru majoritatea indicațiilor clinice. Poate fi necesar să se extindă durata tratamentului dincolo de șapte zile în cazuri de infecții recurente sau infecții asociate cu țesuturi sau cu materiale implantate la care există aport scăzut de sânge, incluzând oase/articulații, căi respiratorii, endocard, și țesuturi dentare.

EXEMPLE ȘI SINTEZĂ

Așa cum s-a utilizat în acest document următorii termeni au înțelesurile date: „Boc“ se referă la *tert*-butoxicarbonil; „DCM“ se referă la diclorometan; „DIPEA“ se referă la *N,N*-diizopropiletilamină; „EtOAc“ se referă la acetat de etil; „LCMS“ se referă la cromatografie de lichide/spectrometrie de masă; „MIM“ se referă la masă monoizotopică; „min“ se referă la minute; „DMF“ se referă la *N,N*-dimetilformamidă; „Eter de petrol“ se referă la eter de petrol; „TLC“ se referă la cromatografie în strat subțire; „Rf“ se referă la Factor de retenție; „RT“ se referă la RT;

„SCX“ se referă la schimbători de cationi puternici; „TEA“ se referă la trietilamină; „TFA“ se referă la acid trifluoroacetic; „THF“ se referă la tetrahidrofuran; și „TBME“ se referă la *terț*-butil metil eter.

5 Solvenții, reactivii și materiile prime s-au cumpărat de la vânzători comerciali și s-au utilizat așa cum s-au primit în afară de cazul când s-a descris altfel. Toate reacțiile au fost efectuate la RT dacă nu se afirmă altfel.

Confirmările identității și purității compusului au fost efectuate prin LCMS UV utilizând un Waters Acquity SQ Detector 2 (ACQ-SQD2#LCA081). Lungimea de undă a detectorului rețelei de diode a fost de 254 nm și MS a fost în modul electrospray pozitiv și negativ (*m/z*: 150-800). O alicotă de 2 μL a fost injectată pe o coloană de gardă (filtre 0,2 μm × 2 mm) și o coloană UPLC (C18, 50 × 2,1 mm, < 2 μm) în secvență, menținută la 40 °C. Probele au fost eluate la un debit de 0,6 mL/min cu un sistem în fază mobilă compus din A (0,1 % (v/v) Acid formic în Apă) și B (0,1 % (v/v) Acid formic în Acetonitril) în conformitate cu gradientele prezentate în **Tabelul 1** de mai jos. Timpii de retenție RT sunt raportați în minute.

15 **Tabelul 1**

Acid lung		
Timp (min)	%A	%B
0	95	5
1,1	95	5
6,1	5	95
7	5	95
7,5	95	5
8	95	5
Acid scurt		
Timp (min)	%A	%B
0	95	5
0,3	95	5
2	5	95
2,6	95	5
3	95	5

Confirmările identității compusului au fost de asemenea efectuate prin LCMS UV utilizând un Waters Alliance 2695 micromass ZQ (K98SM4 512M-LAA434). Lungimea de undă a detectorului matrice de diode a fost de 254 nm și MS a fost în modul electrospray pozitiv și negativ (*m/z*: 150-650). O alicotă de 10 μL a fost injectată pe o coloană de gardă HPLC (C18, 75 × 4,6 mm, 2,5 μm) la RT, care este controlată la 19 °C. Probele au fost eluate la un debit de 0,9 mL/min cu un sistem în fază mobilă compus din A (0,1 % (v/v) Acid formic în 95:5 (v/v) Apă:Acetonitril) și B (0,1% (v/v) Acid formic în 95:5 (v/v) Acetonitril:Apă) în conformitate cu gradientele prezentate în **Tabelul 2** de mai jos. Timpii de retenție RT sunt raportați în minute.

25 **Tabelul 2**

Metodă 1		
Timp (min)	%A	%B
0	100	0
5,5	0	100
6,0	5	100
6,5	100	0
7	100	0

Confirmările identității compusului au fost de asemenea efectuate prin Cromatografie analitică în fluid supercritic (SFC) utilizând Agilent 1260 analytical SFC (SFC-A). O alicotă de 10 μL a fost injectată pe o coloană HPLC (C18, 75 × 4,6 mm, 2,5 μm) la RT, care a fost controlată la 19 °C. Probele au fost eluate la un debit de 3 mL/min cu un sistem în fază mobilă compus din A pentru CO₂ și B pentru metanol (0,05% DEA, V/V) eluând cu un gradient de Fază B de la 5% până la 40% în 3,6 min.

De asemenea s-a utilizat RMN pentru a caracteriza compușii finali. Spectrele RMN au fost obținute pe un Bruker AVIII 400 Nanobay cu sondă BBFO de 5mm. Opțional, valorile R_f ale compusului au fost măsurate prin cromatografie în strat subțire (TLC) pe plăci de silice.

35 Purificarea compusului a fost efectuată prin flash cromatografie pe coloană pe silice sau prin LCMS preparativă. Purificarea LCMS a fost efectuată utilizând un detector de Masă Waters

3100 în mod electrospray pozitiv și negativ (m/z : 150-800) cu un detector Waters 2489 UV/Viz. Probele au fost eluate la un debit de 20 mL/min pe o coloană XBridge™ prep C18 5 μ M OBD 19 $\times$ 100 mm cu un sistem în fază mobilă compus din A (0,1% (v/v) Acid formic în Apă) și B (0,1% (v/v) Acid formic în Acetonitril) în conformitate cu gradientul prezentat în **Tabelul 3** de mai jos.

5 **Tabelul 3**

Timp (min)	%A	%B
0	90	10
1,5	90	10
11,7	5	95
13,7	5	95
14	90	90
15	90	90

Purificarea compusului a fost efectuată de asemenea prin cromatografie preparativă în fluid supercritic (SFC). Purificarea SFC a fost efectuată utilizând Waters 80Q preparative SFC (SFC-B). Probele au fost eluate la un debit de 50 g/min pe o coloană ChiralPak OJ-H, 250 $\times$ 30mm I.D. cu dimensiunea particulei 5 μ m cu un sistem în fază mobilă compus din A pentru CO₂ și B pentru Metanol (0,1 % NH₃H₂O) sub eluare izocratică (25% fază B).

Denumirea chimică în acest document au fost generată utilizând mol2nam - Structure to Name Conversion by OpenEye Scientific Software. Materiile prime au fost cumpărate de la surse comerciale sau sintetizate în conformitate cu procedee din literatură.

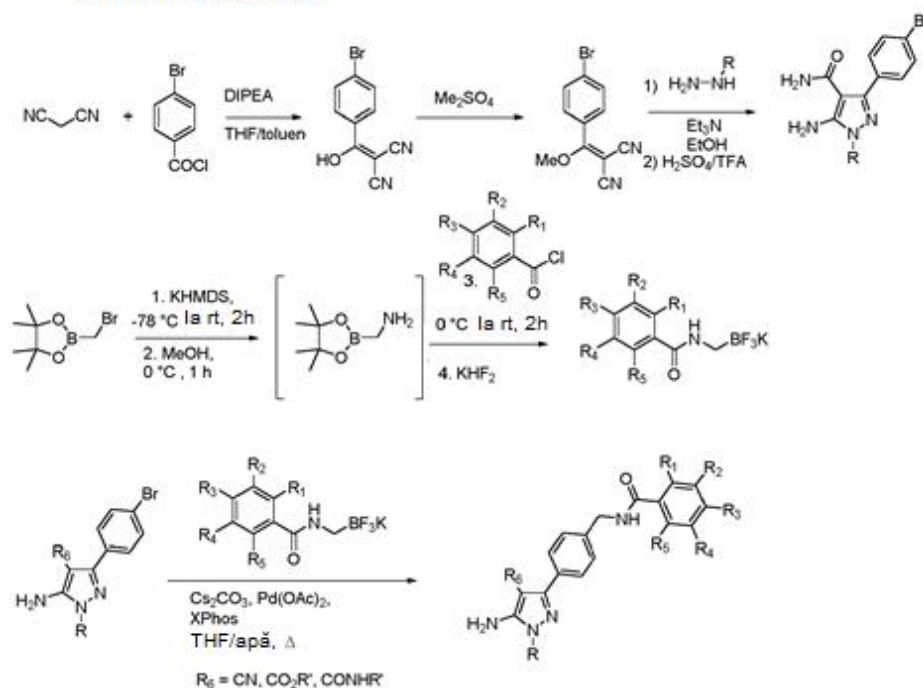
15

Scheme generale

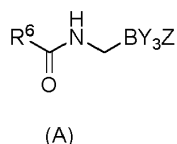
Compușii invenției pot fi produși urmând fie schemele generale prezentate mai jos, fie Schema Generală 1 sau Schema Generală 2.

20

Schema Generală 1



Intr-un aspect al invenției este prevăzut un compus cu formula (A):



25

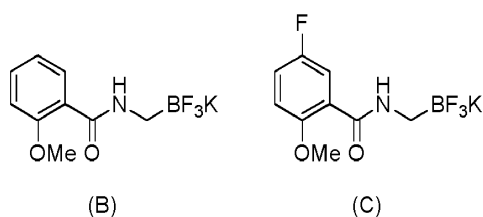
in care R^6 este așa cum s-a definit în altă parte aici, opțional în care R^6 este un fenil substituit sau un inel heteroaril cu 5 sau 6 membri substituit sau nesubstituit, in care, cand este substituit, R^6 conține de la 1 până la 5 substituenți selectați în mod independent la fiecare apariție dintre: halo, $-OR^1$, $-NR^1R^1$, $-CN$, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , și alchil C_{1-6} substituit cu $-OR^1$;

5 Y este o grupare halo, de exemplu fluoro; și

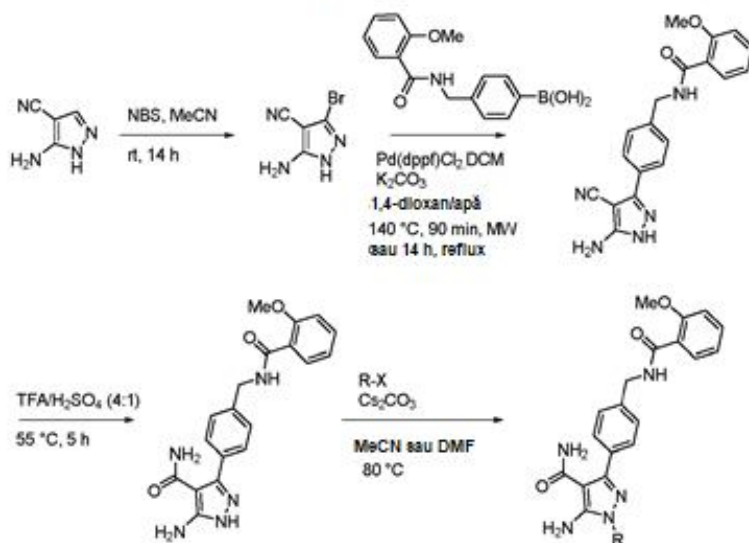
Z este un ion metalic, de exemplu un metal din grupa 1 cum ar fi potasiu sau sodiu.

În aspectul de mai sus al invenției R^6 este preferabil substituit cu o grupare metoxi și 0 până la 4 substituenți suplimentari selectați în mod independent la fiecare apariție dintre: halo, $-OR^1$, $-NR^1R^1$, $-CN$, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , și alchil C_{1-6} substituit cu $-OR^1$.

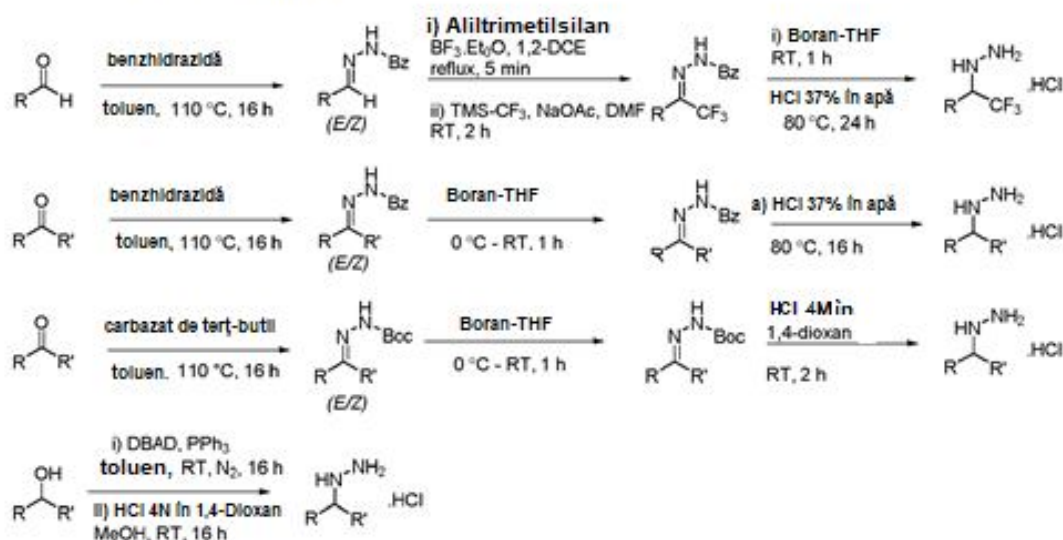
10 Intr-o realizare preferată compusul conform formulei (A) este un compus conform formulei (B) sau (C):



Schema Generală 2



Schema Generală 3

**Procedee generale****Procedeeul general A**

- 5 La o suspensie de clorhidrat de acid 4-(aminometil)fenil]boronic (1,1 eq.) și acidul benzoic corespunzător (1,0 eq.) în THF anhidru (0,49 M), sub o atmosferă de azot, s-au adăugat succesiv, *N,N*-diizopropiletilamină (5,0 eq.) și o soluție de anhidridă propilfosonică (50 % în greutate în EtOAc) (1,5 eq.). Amestecul de reacție a fost încălzit sub reflux la 70 °C timp de 14 h cu agitare. Amestecul a fost diluat cu apă și DCM, apoi partiționat. Stratul apos a fost extras cu DCM (×2). Extractele organice combinate au fost filtrate pe un separator de fază și concentrate sub presiune redusă pentru a da acidul boronic dorit. Nu s-a mai încercat nicio purificare și produsul a fost utilizat direct în etapa următoare.

Procedeeul general B

- 15 La o suspensie de clorhidrat de acid 4-(aminometil)fenil]boronic (1,0 eq.) și DIPEA (3,0 eq.) în THF anhidru (0,2 M) sub o atmosferă de azot a fost adăugată o soluție a derivatului de clorură de benzoyl corespunzător (1,1 eq.) în THF anhidru (0,2 M). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 h la RT, stins cu o soluție apoasă saturată de clorură de amoniu și apoi extras în acetat de etil (?3). Organicele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄ și filtrate apoi concentrate sub presiune redusă pentru a da derivat dorit al acidului boronic. Nu s-a mai încercat nicio purificare și produsul a fost utilizat direct în etapa următoare.

Procedeeul general C

- 25 Un amestec de halogenură (1,0 eq.), acid boronic sau pinacol ester (1,5 eq.) și carbonat de potasiu (2,0 eq.) în 1,4-dioxan și apă (3:1, 0,1 M) a fost degazat prin barbotarea azotului prin el timp de 25 min. S-a adăugat complex diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(II) diclorometan (0,05 eq.) și amestecul a fost degazat din nou prin barbotarea azotului prin el timp de 30 min. Amestecul a fost apoi încălzit la 120 °C timp de 14 h. Amestecul de reacție a fost filtrat prin Celite®. Turta a fost clătită cu DCM. La filtrat s-a adăugat apă și straturile au fost partiționate. Stratul apos a fost extras cu DCM (×2). Extractele organice combinate au fost filtrate pe un separator de fază și apoi concentrate sub presiune redusă pentru a da un solid de culoare închisă(. Purificarea suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel a dat compusul dorit.

Procedeeul general D

- 35 Un amestec de halogenură (1,0 eq.), acid boronic sau pinacol ester (1,5 eq.) și carbonat de potasiu (2,0 eq.) în 1,4-dioxan și apă (3:1, 0,1 M) a fost degazat prin barbotarea azotului prin el timp de 15 min. S-a adăugat complex diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(II) diclorometan (0,05 eq.) și amestecul a fost degazat din nou prin barbotarea azotului prin el timp de 15 min. Amestecul a fost apoi încălzit sub iradiere cu microunde la 120-140 °C timp de 60-90 min. Amestecul de reacție a fost fie purificat prin cartuș SCX SPE și utilizat ca atare, fie purificat utilizând procedeul următor, dacă nu s-a specificat că s-a utilizat brut. Amestecul a fost filtrat printr-un strat de Celite®. Turta a fost clătită cu DCM. La filtrat s-a adăugat apă și straturile au fost partiționate. Stratul apos a fost extras cu DCM (×2). Extractele organice combinate au fost

filtrate pe un separator de fază și apoi concentrate sub presiune redusă pentru a da un solid de culoare închisă. Purificarea suplimentară prin flash cromatografie pe coloană a dat compusul dorit.

Procedeu general E

5 La o soluție de cetonă (1,0 eq.) în MeOH (0,2 M) s-a adăugat hidrazina corespunzătoare (1,05 eq.) și masa de reacție a fost agitată timp de 15 h la RT. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă pentru a furniza derivatul Boc-hidrazonă brut.

Procedeu general F

10 O soluție în metanol de derivat Boc-hidrazonă (1,00 eq.) a fost tratată cu paladiu pe carbon 10% (0,02 eq), acid acetic (0,01 eq.) și purjată cu H₂. Soluția a fost agitată sub H₂ (1 atm) peste noapte înainte de a fi filtrată prin Celite®. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza hidrazina corespunzătoare Boc-protejată.

Procedeu general G

15 La o soluție de hidrazină Boc-protejată (1,0 eq.) în MeOH (0,5 M) s-a adăugat HCl 4 N în 1,4-dioxan (8,0 eq.) și masa de reacție a fost agitată la RT timp de 5 ore. S-a adăugat dietil eter și s-a format un precipitat care a fost colectat prin filtrare pentru a furniza intermediarul hidrazină dorit. Alternativ, amestecul a fost concentrat sub presiune redusă și utilizat ca atare.

Procedeu general H

20 La o soluție de 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (1,0 eq.) și TEA (3,0 eq.) în EtOH (0,6 M) s-a adăugat derivatul de hidrazină corespunzător (1,2 eq.) și masa de reacție a fost apoi agitată timp de 2-14 h la 100 °C. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. La reziduu s-a adăugat o soluție apoasă saturată de clorură de amoniu și stratul organic de acetat de etil a fost separat, spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Purificarea suplimentară prin flash cromatografie pe coloană de silicagel a dat compusul dorit.

Procedeu general I

25 La o soluție sub agitare de alcool (1,0 eq.) în DCM (0,9 M), răcită la 0 °C sub o atmosferă de azot, s-a adăugat trietilamină (1,1 eq.). Soluția rezultată a fost agitată timp de 10 min înainte de adăugare în picătură de clorură de metansulfonil (1,1 eq.). Amestecul de reacție a fost agitat la 0 °C timp de 1 oră, stins cu apă, și extras cu DCM (×2). Extractele organice combinate au fost filtrate pe un separator de fază și concentrate sub presiune redusă pentru a da produsul mesilat dorit.

Procedeu general J

35 Acid clorhidric (1 M, 3,0 eq.) s-a adăugat la o suspensie de derivat de 1,3-dioxolan (1,0 eq.) în THF (1 M), răcită la 0 °C. Amestecul de reacție a fost lăsat să revină la RT și agitat timp de 14 h. Amestecul a fost apoi alcalinizat cu grijă cu o soluție saturată de carbonat de sodiu și stratul apos a fost extras cu DCM (? 3). Extractele organice combinate au fost filtrate pe un separator de fază și concentrate sub presiune redusă pentru a da carbonil brut.

Procedeu general K

40 Un amestec de derivat halogenură (1,0 eq.), sare Molander (1,0 eq.), carbonat de cesiu (3,0 eq.) și XPhos (0,1 eq) în THF și apă (10:1, 0,06 M) a fost degazat prin barbotarea azotului prin el timp de 15 min. Apoi s-a adăugat acetat de paladiu (0,05 eq.) și amestecul a fost degazat din nou prin barbotarea azotului prin el timp de 5 min. Amestecul a fost apoi încălzit la 85 °C timp de 16 h, filtrat pe Celite®. Turta a fost clătită cu DCM. La filtrat s-a adăugat apă și straturile au fost partiționate. Stratul apos a fost extras cu DCM (×2). Extractele organice combinate au fost filtrate pe un separator de fază și apoi concentrate sub presiune redusă. Purificarea suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel a dat compusul dorit.

Procedeu general L

50 La o soluție de derivat nitril (1,0 eq.) în EtOH/apă (2:1, 0,8 M) se adaugă hidrido(acid dimetilfosfinos kP) [bis(dimetilfosfinito-kP) acid]platină (II) (0,07 g, 0,163 mmol). Amestecul este încălzit la 80° C peste noapte apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost apoi partiționat între DCM și apă. Stratul apos a fost extras cu DCM (×3). Extractele organice combinate au fost filtrate pe un separator de fază și apoi concentrate sub presiune redusă pentru a da amida brută dorită.

Procedeu general M

55 O soluție de acid sulfuric (10 eq.) și acid trifluoroacetic (40 eq.) s-a adăugat la derivatul nitril (1 eq) și amestecul de reacție a fost încălzit la 55 °C timp de 5 ore. O dată răcit, amestecul a fost turnat într-un amestec gheață-apă, neutralizat cu grijă cu bicarbonat de sodiu și apoi extras cu EtOAc (× 3). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate sub presiune redusă. Purificarea suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel a dat amida dorită.

Procedeu general N

Carbonat de cesiu (1,5 eq) s-a adăugat la un amestec de 5-amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1H-pirazol-4-carboxamidă (1 eq.) și derivat halogenură (1,2 eq) în DMF (0,1 M). Amestecul de reacție a fost încălzit la 80 °C timp de 1,5 h, și apoi concentrat sub presiune redusă. Purificarea suplimentară fie prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel fie prin HPLC semi-preparativă direcționată spre masă a dat produsul dorit.

Procedeu general O

La o soluție de hidrazonă (1 eq.) în THF (0,5 M) sub o atmosferă de azot s-a adăugat o soluție de complex boran-tetrahidrofuran (BH₃-THF, 1,0 M în THF, 2 eq.) la 0 °C. Amestecul de reacție a fost lăsat să revină la RT, agitat timp de 14 h., și apoi stins cu metanol (1 mL) și apă. Stratul apos a fost extras cu DCM (×3). Extractele organice combinate au fost filtrate pe o frită hidrofobă și concentrate sub presiune redusă. La reziduu s-a adăugat acid clorhidric în dioxan (4 M, 10 eq.) și amestecul a fost agitat timp de 14 h la RT. Amestecul a fost apoi concentrat sub presiune redusă și reziduul preluat cu etanol (0,2 M). S-au adăugat 2-[(4-bromofenil)-metoximetilen]propandinitril (0,5-1,0 eq.) și TEA (5 eq.) și masa de reacție a fost apoi agitată la RT timp de 14 h. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. La reziduu s-au adăugat apă și DCM și straturile au fost partiționate. Stratul apos a fost extras cu DCM (×2). Extractele organice combinate au fost filtrate pe o frită hidrofobă și concentrate sub presiune redusă. Purificarea suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel a dat produsul dorit.

Procedeu general P

Complex boran THF 1 M (5,0 eq.) s-a adăugat în picătură sub azot la o soluție sub agitare de derivat nitril (1,0 eq.) în THF anhidru (0,10 M). Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la reflux timp de 4 ore înainte de a fi răcit la RT. S-a adăugat cu grijă în picătură metanol până când degajarea de gaz a încetat. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduul a fost dizolvat în metanol și tratat cu HCl apos concentrat. Amestecul rezultat a fost încălzit la reflux timp de 10 min și apoi răcit la RT. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduul a fost tratat cu precauție cu soluție apoasă de bicarbonat de sodiu în exces. Suspensia rezultantă a fost extrasă cu acetat de etil și stratul organic a fost uscat, filtrat și evaporat sub presiune redusă pentru a da amina corespunzătoare.

Procedeu general Q

O soluție de acid (1,1 eq.) și 1-hidroxibenzotriazol hidrat (1,1 eq.) și clorhidrat de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimidă (1,1 eq.) în DMF (0,5 M) a fost agitată la RT timp de 30 min și apoi tratată cu amina corespunzătoare (1,0 eq.), urmată de trietilamină (5,0 eq.). Amestecul de reacție a fost apoi agitat la RT timp de 18 h, turnat în saramură și extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu HCl apos 0,2 M și saramură. Stratul organic a fost apoi uscat, filtrat și solventul evaporat sub presiune redusă pentru a da amida brută dorită.

Procedeu general R

La o soluție degazată cu azot de acetat de potasiu (3,0 eq), *bis*(pinacolato)dibor (1,5 eq) și derivat halogenură (1,0 eq) în 1,4-dioxan (0,12 M) s-a adăugat complex diclorură de 1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferocen-paladiu(II)-diclorometan (0,05 eq). Amestecul de reacție a fost apoi degazat cu azot timp de încă 5 min și apoi amestecul de reacție a fost lăsat să se agite la 90 °C până la terminarea reacției. După răcire, amestecul a fost filtrat prin Celite®. La filtrat s-a adăugat apă și amestecul a fost partiționat. Stratul apos a fost extras cu acetat de etil (×3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și toate volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost utilizat fie brut fie purificat suplimentar prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel pentru a da pinacol esterul dorit.

Procedeu general S

La o soluție de benzhidrazidă (1 eq) în toluen (0,5 M) s-a adăugat cetonă (1,5 eq). Amestecul de reacție a fost încălzit la 110 °C timp de 10-18 h, apoi răcit la RT. Amestecul de reacție a fost turnat în apă și apoi filtrat. Solidul a fost spălat cu apă și uscat mai departe pentru a da hidrazona brută dorită.

Procedeu general T

La o soluție de hidrazonă (1 eq.) în THF (0,2-0,4 M), răcită la 0 °C, s-a adăugat boran - THF (1 M, 2 eq.). Masa de reacție a fost lăsată să revină la RT și agitată timp de 3-14 h. Amestecul a fost apoi răcit la 0 °C, stins cu MeOH și lăsat să revină la RT. Amestecul a fost apoi concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost fie triturat cu un solvent adecvat (Eter de petrol, Et₂O sau EtOAc) pentru a da hidrazina dorită fie purificat prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel.

Procedeu general U

La o soluție de benzohidrazidă (1 eq.) în MeOH (0,7 M) s-a adăugat acid clorhidric 37% în apă (16 eq). Amestecul a fost încălzit la 80 °C timp de 16 h, răcit la RT și concentrat sub presiune redusă. S-a adăugat EtOAc și precipitatul a fost filtrat și spălat de două ori cu EtOAc pentru a furniza sarea de hidrazină brută.

Procedeul general W

La o soluție de malononitril (1 eq.) în toluen (0,5 M) și THF (0,5 M) s-a adăugat clorura de benzoil corespunzătoare (1 eq.). Amestecul de reacție a fost răcit la -10 °C și apoi s-a adăugat în picătură *N,N*-diizopropiletilamină (2 eq.) în timp ce se menține temperatura internă mai jos -10 °C. După ce adăugarea a fost completă, amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 14 h, diluat cu EtOAc. Straturile au fost partiționate. Stratul organic a fost spălat cu HCl 1 M apoi cu saramură, uscat cu sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul dorit.

Procedeul general X

La o soluție de dinitril (1 eq.) în 1,4-dioxan (0,5 M) s-a adăugat carbonat de sodiu (2 eq.) la RT. Masa de reacție a fost agitată timp de 10 min apoi s-a adăugat în picătură dimetil sulfat (1,25 eq.). După ce adăugarea a fost completă, masa de reacție a fost încălzită la reflux timp de 14 h, răcită și concentrată sub presiune redusă. La reziduul brut s-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc. Organicele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Reziduul brut a fost purificat prin flash cromatografie pe coloană pentru a da compusul dorit.

Procedeul general Y

Aliltrimetilsilan (1,5 eq.) și trifluorură de dietil bor eterată (1,5 eq.) s-au adăugat sub agitare la o soluție de alchenă (1,0 eq.) în DCE (0,5 M). Soluția rezultată a fost încălzită la reflux timp de 5 min. Solventul a fost apoi îndepărtat sub presiune redusă, și amestecul a fost preluat cu DMF (0,5 M). Apoi s-au adăugat succesiv trimetil(trifluorometil)silan (2,0 eq.) și acetat de sodiu (4,0 eq.). Amestecul de reacție a fost lăsat să se agite la RT timp de 2 ore, stins cu o soluție saturată de Na₂CO₃ și diluat cu apă. Soluția apoasă a fost apoi extrasă cu dietil eter (×2), uscată pe o frită hidrofoabă, și concentrată sub presiune redusă pentru a da derivatul dorit.

Acid [4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]boronic

Urmand procedeul general A, acid 2-metoxibenzoic (13,32 mL, 89,45 mmol) și clorhidrat de acid [4-(aminometil)fenil]boronic (15,24 g, 81,32 mmol) au dat compusul din titlu (20,70 g, 72,61 mmol, randament 89%) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, acid scurt): 1,31 min, m/z 286,1 [M+H]⁺

N-[4-(5-Amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Urmand procedeul general C, un amestec de 5-amino-3-bromo-1H-pirazol-4-carbonitril (6,04 g, 32,32 mmol) și acid [4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]boronic (12,90 g, 45,25 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană eluând cu MeOH 0-10% în DCM, *N*-[4-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (6,45 g, 18,57 mmol, randament 57%) ca solid maro deschis. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,42 min, m/z 348,2 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoroacetil)pirazol-4-carboxamidă

La o soluție degazată de *N*-[4-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxibenzamidă (6,25 g, 17,99 mmol) s-a adăugat o soluție de acid sulfuric (9,59 mL, 179,92 mmol) și acid trifluoroacetic (55,3 mL, 719,68 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 55 °C timp de 5 ore. Amestecul de reacție a fost turnat într-un amestec gheață-apă, neutralizat cu grijă cu bicarbonat de sodiu și apoi extras cu EtOAc (x3). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate sub presiune redusă. Purificarea suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluand cu MeOH 0-10% în DCM a dat 5-amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1H-pirazol-4-carboxamidă (5,00 g, 13,68 mmol, randament 76%) ca solid maro deschis și 5-amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoroacetil)pirazol-4-carboxamidă (0,37 g, 0,80 mmol, randament 4%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,26 min, m/z 366,2 [M+H]⁺
UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,63 min, m/z 462,1 [M+H]⁺
UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,31 min, m/z 462,2 [M+H]⁺

Trifluoro-[[2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu

Potasiu bis(trimetilsilil)amidă în toluen (0,5 M, 23,8 mL, 11,9 mmol) s-a adăugat în picătură la o soluție de 2-(bromometil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (2,5 g, 11,3 mmol) în THF uscat (25 mL) la -78 °C sub azot. După agitare timp de 25 minute la -78 °C, amestecul a fost lăsat să se încălzească la RT și s-a adăugat metanol anhidru (1,3 mL, 32,1 mmol). După 1 h s-a adăugat încet clorură de 2-metoxibenzoil (3,4 mL, 22,6 mmol) și amestecul a fost agitat peste noapte. Suspensia rezultată a fost filtrată și filtratul a fost concentrat sub vid. Reziduul obținut a fost diluat în metanol (25 mL) urmat de adăugarea unei soluții apoase saturate de fluorură acidă de potasiu (3,5 g, 45,3 mmol). După agitare peste noapte, amestecul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost spălat cu acetonă fierbinte (× 4). Fazele de acetonă au fost filtrate și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă până când aproape toată acetona a fost îndepărtată.

Prin adăugare ulterioară de Et₂O, produsul a precipitat și a fost colectat. S-a obținut trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru¹ de potasiu (1,50 g, 5,53 mmol, randament 49%) ca solid alb.

UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,03 min, m/z 232,1 [M-K]⁺

5 **2-[(4-Bromofenil)-hidroxi-metilen]propandinitril**

La o soluție de clorură de 4-bromobenzoil (7,00 g, 31,9 mmol) și malononitril (2,32 g, 35,1 mmol) în toluen (40 mL) și THF (8. 6 mL), răcită la -10 °C sub o atmosferă de azot, s-a adăugat în picătură o soluție de *N,N*-diizopropiletilamină (11,11 mL, 63,8 mmol) în toluen (30 mL) în timp ce se menține o temperatura internă de -10 °C. După ce adăugarea a fost completă, amestecul de reacție a fost agitat la 0 °C timp de 1 oră, apoi la RT timp de 18 h. S-a adăugat acid clorhidric (1 M) și amestecul de reacție a fost partiționat cu EtOAc. Stratul apos a fost extras cu EtOAc. Stratul organic combinat a fost spălat cu HCl (1 M), saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și apoi concentrat sub presiune redusă pentru a da 2-[(4-bromofenil)-hidroxi-metilen]propandinitril (7,72 g, 31,0 mmol, randament 97%) ca solid maro deschis.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7,58 (dt, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 2H), 7,52 (dt, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 2H).

2-[(4-Bromofenil)-hidroxi-metilen]propandinitril

Intr-un reactor de 2 L prevăzut cu un termometru și sub azot s-a adăugat clorură de 4-bromobenzoil (200 g, 911 mmol), toluen (1000 mL) și THF (200 mL) și malononitril (63 mL, 1003 mmol). Amestecul de reacție a fost răcit la -10 °C și apoi la amestecul de reacție s-a adăugat în picătură *N,N*-diizopropiletilamină (318 mL, 1823 mmol) menținând o temperatura internă mai mică de -10 °C (cu fluidul de răcire la -20 °C) timp de 45 min. După ce adăugarea a fost completă mantaua fost ajustată la 0 °C timp de 2 ore apoi la 25 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a transferat într-o pâlnie de separare de 7 L și reactorul a fost spălat cu HCl apos 1 M (1,5 L) și EtOAc (1,5 L) consecutiv, fiecare fiind transferat în palnia de separare. Straturile au fost partiționate și stratul organic spălat cu HCl apos 1 M (250 mL) apoi cu saramură (250 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și concentrat sub presiune redusă la o suspensie. Aceasta a fost apoi suspendată cu Eter de petrol (500 mL) și filtrată. Solidul a fost spălat cu Eter de petrol rece (100 mL) pentru a da produsul după uscare la aer 2-[(4-bromofenil)-hidroxi-metilen]propandinitril brut (232 g). Acest material a fost suspendat cu un minimum de EtOAc rece și filtrat, spălat cu minim de EtOAc și dietil eter pentru a da 2-[(4-bromofenil)-hidroxi-metilen]propandinitril (210 g, 843 mmol, randament 93%) ca un solid galben pal.

2-[(4-Bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril

O soluție de 2-[(4-bromofenil)-hidroxi-metilen]propandinitril (7,00 g, 28,11 mmol) în THF (17 mL) s-a adăugat în picătură la o suspensie de hidru¹ de sodiu (1,24 g, 30,92 mmol) în THF (20 mL), răcită la 0 °C. După agitare 30 min la 0 °C, s-a adăugat dimetil sulfat (7,98 mL, 84,32 mmol) și amestecul de reacție s-a încălzit la 80 °C și s-a agitat timp de 14 h. Amestecul a fost răcit la RT, stins cu o soluție saturată de clorură de amoniu și extras cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și concentrate sub presiune redusă. Purificarea suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu DCM 20-80% în heptan a dat 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (3,58 g, 13,61 mmol, randament 48%) ca solid cristalin alb.

UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,76 min, m/z 263,4 [M]⁺

2-[(4-Bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril

La o soluție de 2-[(4-bromofenil)-hidroxi-metilen]propandinitril (210 g, 843 mmol) în 1,4-dioxan (1500 mL) s-a adăugat carbonat de sodiu (179 g, 1686 mmol) la RT. Amestecul a fost agitat timp de 10 min apoi s-a adăugat în picătură dimetil sulfat (100 mL, 1054 mmol) în timp de 10 min. Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la reflux timp de 2 ore, răcit și partiționat între apă (1,5 L) și DCM (1,5 L). Stratul apos a fost apoi extras cu DCM (1 L) și extractele organice combinate au fost apoi spălate cu apă (500 mL) și saramură (500 mL), uscate pe sulfat de magneziu, filtrate apoi concentrate sub presiune redusă pentru a da un solid oranj. Purificarea suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu DCM 50-100% în Eter de petrol apoi EtOAc 25% în DCM, a dat un solid oranj pal, care a fost apoi suspendat cu Eter de petrol (500 mL) și filtrat pentru a da 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (153 g, 582 mmol, randament 69%) ca un solid alburui.

55 **5-Fluoro-2-metoxi-benzoil clorură**

Clorură de oxalil (124 mL, 1469 mmol) s-a adăugat la o suspensie agitată de acid 5-fluoro-2-metoxiabenzoi¹ (125 g, 735 mmol) și DMF (2,7 g, 37 mmol) în DCM (1750 mL) la RT. Amestecul de reacție a fost apoi lăsat să se agite la RT timp de 16 h, concentrat sub presiune redusă pentru a da clorură de 5-fluoro-2-metoxi-benzoil brut (138 g, 732 mmol, randament cantitativ asumat) ca ulei galben care a cristalizat rapid. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,46 min, m/z: 1,46 min [M+H]⁺ (aduct cu metil ester)

Trifluoro-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]borohidru de potasiu

Potasiu bis(trimetilsilil)amidă 0,7 M în toluen (174 mL, 770 mmol) s-a adăugat în picătură la o soluție de 2-(bromometil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (170 g, 770 mmol) în THF uscat (1200 mL) la -78 °C sub o atmosferă de azot. După agitare timp de 25 min la -78 °C, amestecul a fost agitat timp de încă 10 min la 0 °C apoi timp de 30 min la RT. S-a adăugat metanol anhidru (99 g, 3078 mmol) la RT și s-a format un precipitat. Amestecul a fost agitat timp de încă o oră la RT apoi amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă în timp ce se menține baia de apă la 30 °C. Amestecul a fost co-evaporat cu THF (2 ? 250 mL). Reziduul a fost preluat cu THF anhidru (750 mL) și apoi s-a adăugat încet clorură de 5-fluoro-2-metoxi-benzoil (138 g, 731 mol) în THF (250 mL). Amestecul de reacție a fost apoi agitat la RT timp de 14 h, și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost preluat cu MeOH rece-gheață (1000 mL), amestecul a fost apoi răcit la 0 °C înainte de adăugarea unei soluții saturate de fluorură acidă de potasiu (264 g, 3386 mmol în apă (600 mL). Amestecul de reacție a fost încălzit la RT și agitat timp de 15 h, apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost azeotropizat de două ori cu toluen (3×500 mL) pentru a îndepărta apa. Reziduul a fost apoi spălat cu TBME rece și filtrat. Solidul alb a fost spălat cu acetonă rece (750 mL) apoi MeOH 25% în acetonă fierbinte (3 × 2000 mL). Filtratele au fost concentrate sub presiune redusă. După ce cea mai mare parte din solvent a fost îndepărtată s-a adăugat TBME (500 mL) și solidul alb rezultat a fost separat prin filtrare, spălat cu TBME rece pentru a da trifluoro-[[[(5-fluoro-2-metoxibenzoi)amino]metil]borohidru de potasiu (198 g, 411 mmol, randament 53%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, □): 7,80-7,71 (m, 1H), 7,64 (dd, *J* = 9,8, 3,4 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,16 (dd, *J* = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,17-2,09 (m, 2H).

Clorură de 4-bromo-2,6-difluoro-benzoil

La o suspensie de acid 4-bromo-2,6-difluorobenzoic (2 g, 8,44 mmol) în DCM (30 mL) s-a adăugat clorură de oxalil (0,80 mL, 9,28 mmol) și DMF (0,1 mL, 1,30 mmol) la 0 °C. Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 4 ore, răcit la 0 °C. S-a mai adăugat clorură de oxalil (0,79 mL, 9,28 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 16 h, și apoi concentrat sub presiune redusă pentru a da clorură de 4-bromo-2,6-difluoro-benzoil (1,58 g, 6,19 mmol, randament 73%).

UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,74 min, *m/z* 250,9 [M]⁺ (aduct cu metil ester)

2-[(4-Bromo-2,6-difluoro-fenil)-hidroxi-metilen]propandinitril

Urmând procedeul general W, malononitril (450 mg, 6,80 mmol) și clorură de 4-bromo-2,6-difluoro-benzoil (1,58 g, 6,19 mmol) au dat 2-[(4-bromo-2,6-difluoro-fenil)-hidroxi-metilen]propandinitril (2 g, 7,05 mmol, randament cantitativ asumat) ca ulei gros galben.

UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,13 min, *m/z* 286,7 [M+2]⁺

2-[(4-Bromo-2,6-difluoro-fenil)-metoxi-metilen]propandinitril

Urmând procedeul general X, 2-[(4-bromo-2,6-difluoro-fenil)-hidroxi-metilen]propandinitril (2,01 g, 7,05 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu DCM 20-80% în heptan, 2-[(4-bromo-2,6-difluoro-fenil)-metoxi-metilen]propandinitril (1,48 g, 4,95 mmol, randament 70%) ca solid alb.

UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,69 min, *m/z* 300,9 [M+2]⁺

2-[(4-Cloro-3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metilen]propandinitril

Urmând procedeul general W, clorura de 4-cloro-3,5-difluorobenzoil (2,00 g, 9,48 mmol) a dat 2-[(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metilen]propandinitril (2,48 g, 10,31 mmol, randament cantitativ asumat) ca ulei gros maro. UPLC-MS: (ES⁻, Acid scurt): 1,34 min, *m/z* 238,8 [M-H]⁻

2-[(4-Cloro-3,5-difluoro-fenil)-metoxi-metilen]propandinitril

Urmând procedeul general X, 2-[(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metilen]propandinitril (2,48 g, 10,31 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu DCM 20-80% în heptan, 2-[(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-metoxi-metilen]propandinitril (1,68 g, 6,60 mmol, randament 64%) ca solid galben pal.

UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,70 min, *m/z* 254,9 [M+H]⁺

2-[(4-Cloro-2,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metilen]propandinitril

Urmând procedeul general W, clorură de 4-cloro-2,5-difluorobenzoil (2,00 g, 9,48 mmol) a dat 2-[(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metilen]propandinitril (2,66 g, 11,06 mmol, randament cantitativ asumat) ca solid bej.

UPLC-MS: (ES⁻, Acid scurt): 1,11 min, *m/z* 238,8 [M-H]⁻

2-[(4-Cloro-2,5-difluoro-fenil)-metoxi-metilen]propandinitril

Urmând procedeul general X, 2-[(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-hidroxi-metilen]propandinitril (2,66 g, 11,06 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe

coloană pe silicagel eluând cu DCM 20-80% în heptan, 2-[(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-metoxi-metilen]propandinitril (1,64 g, 6,44 mmol, randament 58%) ca ulei galben pal.

UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,67 min, m/z 254,9 [M+H]⁺

Clorură de 4-cloro-2,3-difluoro-benzoil

La o suspensie de acid 4-bromo-2,6-difluorobenzoic (2,00 g, 8,44 mmol) în DCM (30 mL) s-a adăugat clorură de oxalil (0,80 mL, 9,28 mmol) și DMF (0,1 mL, 1,30 mmol) la 0 °C. Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 4 ore, răcită din nou până la 0 °C. S-a mai adăugat clorură de oxalil (0,80 mL, 9,28 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 16 h, și apoi concentrat sub presiune redusă pentru a da clorură de 4-cloro-2,3-difluoro-benzoil (2,19 g, 10,38 mmol, randament cantitativ asumat).

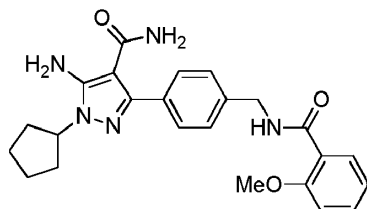
UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,74 min, m/z 206,8 [M]⁺ (aduct cu metil ester)

2-[(4-Cloro-2,3-difluoro-fenil)-metoxi-metilen]propandinitril

Urmând procedeul general W, malononitril (750 mg, 11,42 mmol) și clorură de 4-cloro-2,3-difluoro-benzoil (2,19 g, 10,38 mmol) a dat 2-[(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)-hidroximetilen]propandinitril brut (2,61 g, 10,85 mmol, randament cantitativ asumat) ca solid maro. Urmând procedeul general X, 2-[(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)-metoxi-metilen]propandinitril (1,6 g, 6,40 mmol, randament 59%) a fost obținut ca un solid alburiu după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu 20-80% DCM în heptan,

UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,70 min, m/z 254,9 [M+H]⁺

Exemplul 1: 5-Amino-1-ciclopentil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, pune în reacție 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,76mmol) și clorhidrat de ciclopentilhidrazină (0,91 mmol) pentru a da compusul din titlu (0,83mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,17 min, m/z 333,2 [M+2]⁺

N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, pune în reacție 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril (0,45 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,45 mmol) pentru a da compusul din titlu (0,36 mmol) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,87 min, m/z 416,2 [M+H]⁺

5-Amino-1-ciclopentil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, pune în reacție N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,36 mmol) pentru a da compusul din titlu (0,23 mmol) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,58 min, m/z 434,2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,59 min, m/z 434,2 [M+H]⁺
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,73 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,37 (m, 5H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,03 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,60 (quint, J = 7,3 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,02-1,86 (m, 4H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,65-1,51 (m, 2H).

Compusul din Exemplul 1 poate fi de asemenea obținut prin procedeul descris mai jos.

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril

O soluție de 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (72,2 mmol), diclorhidrat de ciclopentilhidrazină (72,2 mmol) și trimetilamină (288,9 mmol) în EtOH (400 mL) a fost refluxat timp de 1,5 h. Amestecul de reacție a fost încălzit la reflux timp de 1,5 h, răcit și concentrat sub presiune redusă. Prelucrarea și purificarea a produs compusul din titlu (51,9 mmol) ca solid galben pal.

N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

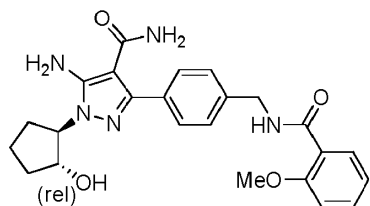
Trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (36,2 mmol), acetat de paladiu (II) (1,27 mmol), carbonat de cesiu (108,7 mmol) și 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril (36,2 mmol) au fost suspendate în THF (250 mL) și apă (75 mL). Amestecul de reacție portocaliu a fost degazat sub vid și suflat cu azot de trei ori. S-a adăugat 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil (2,54 mmol) și amestecul a fost încălzit la reflux timp

de 4 ore. Filterarea prin Celite®, prelucrarea și concentrarea au dat compusul din titlu (32,01 mmol) ca solid oranj pal.

5-Amino-1-ciclopentil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]pirazol-4-carboxamidă

După încălzire la 55 °C timp de 3 ore, o soluție de N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (32,0 mmol), acid sulfuric (320,1 mmol) și acid trifluoroacetic (800,3 mmol) a fost răcită și apoi s-a adăugat cu grijă într-o soluție răcită cu gheață de bicarbonat de sodiu (1921 mmol) în apă (750 mL) cu agitare energetică. S-a adăugat un amestec de heptan/EtOAc (100 mL, 1:1) și amestecul a fost filtrat. Solidul a fost suspendat în MeOH/DCM 10% (750 mL) și apă (100 mL). După prelucrare și cristalizare din EtOAc și MeOH (200 mL) produsul din titlu a fost obținut (13,15 mmol) ca un solid alburui.

Exemplul 2: 5-Amino-1-[(1R*,2R*)-2-hidroxiciclopentil]-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-[(1R*,2R*)-2-hidroxiciclopentil]pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, care pune în reacție 2-[(4-bromofenil)-metoximetilen]propandinitril (0,38 mmol) și (1R*,2R*)-2-hidrazinociclopentanol (0,38 mmol) a dat compusul din titlu (0,38 mmol) ca un solid alburui. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,82 min, m/z 349,1 [M+2]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-[(1R*,2R*)-2-hidroxiciclopentil]pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxibenzamidă

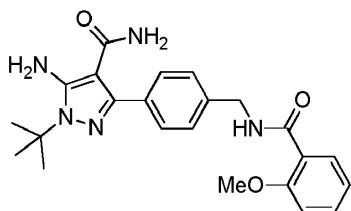
Urmand procedeul general C, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-[(1R*,2R*)-2-hidroxiciclopentil]pirazol-4-carbonitril (0,12 mmol) și trifluoro-[[2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,13 mmol) a dat compus din titlu (0,11 mmol) ca pulbere albă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,60 min, m/z 432,2 [M+H]⁺

5-Amino-1-[(1R*,2R*)-2-hidroxiciclopentil]-3-[4-[(2-metoxibenzoil)aminolmetil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general L, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-[(1R*,2R*)-2-hidroxiciclopentil]pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,10 mmol) a dat compus din titlu (0,05 mmol, randament 49%) ca pulbere albă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,44 min, m/z 450,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,16 min, m/z 450,3 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,74 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 5H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,04 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,26 (s, 2H), 5,03 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,36-4,24 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,11-2,00 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,79-1,67 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 1H).

Exemplul 3: 5-Amino-1-terț-butil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-terț-butil-pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoximetilen]propandinitril (0,57 mmol) și clorhidrat de terț-butilhidrazină (0,86 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-5% în DCM, compus din titlu (0,52 mmol) ca solid galben pal. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,21 min, m/z 321,0 [M+2]⁺

N-[[4-[5-Amino-1-terț-butil-4-ciano-pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-terț-butil-pirazol-4-carbonitril (0,22 mmol) și trifluoro-[[2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,24 mmol) au dat,

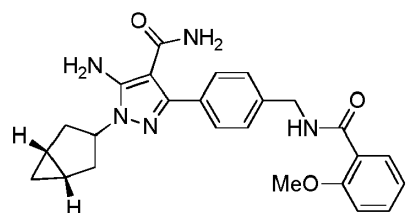
după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-10% în DCM, compus din titlu (0,21 mmol, randament 98%) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,90 min, m/z 404,2 [M+H]⁺

5-Amino-1-*tert*-butil-3-[4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general L, N-[[4-(5-amino-1-*tert*-butil-4-ciano-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,74 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel, compus din titlu (0,03 mmol) ca solid galben pal. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,57 min, m/z 422,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,50-7,37 (m, 5H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,03 (td, *J* = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,54 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,56 (s, 9H).

Exemplul 4: 5-Amino-1-(3-biciclo[3.1.0]hexanil)-3-[4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



Biciclo[3.1.0]hexan-3-onă

La o soluție de piridină (1,68 mmol) și clorocromat de piridiniu (7,64 mmol) în DCM (6 mL), răcită la 0 °C, s-a adăugat în picătură *cis*-biciclo[3.1.0]hexan-3-ol (5,09 mmol). Amestecul de reacție a fost apoi lăsat să se încălzească la RT și lăsat să se agite peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu dietil eter și reziduul negru a fost spălat cu dietil eter suplimentar (× 3). Organicele combinate au fost apoi trecute printr-un strat de florisil și solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu ca ulei galben brut. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 2,64-2,54 (m, 2H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,57-1,50 (m, 2H), 0,94-0,86 (m, 1H), -0,03- -0,08 (m, 1H).

N-(3-Biciclo[3.1.0]hexanilidenamino)carbamate de *tert*-butil

Un amestec de biciclo[3.1.0]hexan-3-onă (5,58 mmol) și carbazat de *tert*-butil (5,58 mmol) în metanol (20 mL) a fost agitat la RT timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost apoi concentrat sub presiune redusă. Amestecul de reacție a fost stins cu apă (20 mL), extras cu DCM (3 ? 20mL). Extractele organice combinate au fost filtrate printr-o frită hidrofobă și apoi concentrate sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel, eluând cu EtOAc 0-100% în heptan, pentru a da compusul din titlu (2,84 mmol) ca ulei clar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 2,85-2,77 (m, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,39-2,35 (m, 2H), 1,52-1,35 (m, 12H), 0,74-0,66 (m, 1H), -0,13- -0,18 (m, 1H).

3-Biciclo[3.1.0]hexanilhidrazină; acid 2,2,2-trifluoroacetic

Cianoborohidru de sodiu (4,71 mmol) s-a adăugat în porții la o soluție sub agitare de N-(3-biciclo[3.1.0]hexanilidenamino)carbamate de *tert*-butil (4,76 mmol) în acid acetic (7 mL) și apă (7 mL). Amestecul rezultat a fost lăsat să se agite la RT timp de 2 ore, neutralizat prin adăugare de NaOH (aq.) 1 M, și apoi extras cu DCM (×2). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție saturată de bicarbonat de sodiu, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate la sec, pentru a da N-(3-biciclo[3.1.0]hexanilamino)carbamate de *tert*-butil brut (4,71 mmol) ca ulei clar. Produsul brut a fost preluat în DCM (4,5 mL). Acid trifluoroacetic (58,77 mmol) s-a adăugat în picătură la soluția sub agitare de N-(3-biciclo[3.1.0]hexanilamino)carbamate de *tert*-butil (4,71 mmol) în DCM (4,5 mL). Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore și apoi concentrată sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu brut (4,42 mmol) ca ulei clar.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 3,88-3,78 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 2H), 1,74 (dd, *J* = 14,9, 4,9 Hz, 2H), 1,40-1,24 (m, 2H), 0,83-0,75 (m, 1H), 0,17-0,11 (m, 1H).

5-Amino-1-(3-biciclo[3.1.0]hexanil)-3-(4-bromofenil)pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,78 mmol) și 3-biciclo[3.1.0]hexanilhidrazină; acid 2,2,2-trifluoroacetic (1,17 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu 0-100% EtOAc în heptan, compusul din titlu (0,21 mmol) ca ulei incolor. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,15 min, m/z 345,1 [M+2]⁺

N-[[4-[5-Amino-1-(3-biciclo[3.1.0]hexanil)-4-ciano-pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

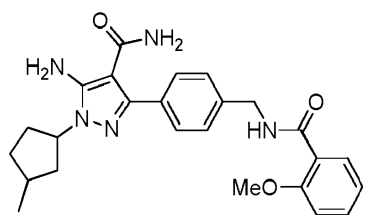
Procedeul general K, 5-amino-1-(3-biciclo[3.1.0]hexanil)-3-(4-bromofenil)pirazol-4-carbonitril (0,21 mmol) și trifluoro-[[2-(metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,21 mmol) au dat compusul din titlu (0,23 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,86 min, m/z 428,2 [M+H]⁺

5 **5-Amino-1-(3-biciclo[3.1.0]hexanil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă**

Procedeul general L, N-[[4-[5-amino-1-(3-biciclo[3.1.0]hexanil)-4-ciano-pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,21 mmol) a dat compusul din titlu (0,04 mmol) după purificare prin HPLC semi-preparativă direcționată spre masă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,68 min, m/z 446,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,72 min, m/z 446,3 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,74 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,54-7,38 (m, 5H), 7,16 (dd, J = 8,4, 0,7 Hz, 1H), 7,04 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 5,01-4,83 (m, 1H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,46-2,36 (m, 2H), 1,92 (dd, J = 13,8, 4,8 Hz, 2H), 1,35-1,27 (m, 2H), 0,81 (q, J = 4,1 Hz, 1H), 0,66-0,54 (m, 1H).

15 **Exemplul 5: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(3-metilciclopentil)pirazol-4-carboxamidă**



20 **N-[(3-Metilciclopent-2-en-1-iliden)amino]carbamat de tert-butil**

La o soluție de 3-metil-2-ciclopenten-1-onă (10,40 mmol) în metanol (59,4 mL) s-a adăugat carbat de tert-butil (10,92 mmol) și masa de reacție a fost agitată la RT timp de 16 h. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (12,18 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 5,98-5,93 (m, 1H), 3,26-3,05 (br s, 1H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,44-2,41 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

25 **(3-Metilciclopentil)hidrazină**

La o soluție de N-[(3-metilciclopent-2-en-1-iliden)amino]carbamat de tert-butil (10,40 mmol) în THF/MeOH (21 mL, 1:1) s-a adăugat în porții cianoborohidru de sodiu (12,50 mmol). Masa de reacție a fost încălzită sub reflux sub o atmosferă de azot timp de 10 min și apoi răcit la RT. S-a adăugat acid clorhidric (30,00 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit sub reflux timp de 3 ore, răcit la RT și agitat timp de 16 h. Masa de reacție a fost filtrată pentru a îndepărta materialul anorganic insolubil și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă și azeotropizat (× 3) cu toluen. Reziduul a fost dizolvat în izopropanol fierbinte, răcit la RT, diluat cu eter și apoi răcit la 0 °C. Precipitatul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat sub vid pentru a da compusul din titlu (6,50 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ, amestec de diastereoizomeri): 3,83-3,62 și 3,56-3,38 (m, 1H), 3,10-2,99 și 2,78-2,68 (m, 2H), 2,26-2,01 (m, 2H), 2,00-1,57 (m, 5H), 1,40-1,02 (m, 1H), 0,99 și 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

35 **5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(3-metilciclopentil)pirazol-4-carbonitril**

Procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,38 mmol) și (3-metilciclopentil)hidrazină (0,38 mmol) au dat compusul din titlu (0,07 mmol) după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-2% în DCM. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,26 min, m/z 345,1 [M]⁺

40 **N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(3-metilciclopentil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă**

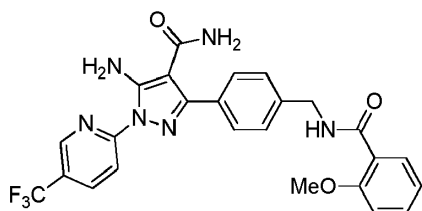
Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(3-metilciclopentil)pirazol-4-carbonitril (0,08 mmol) și trifluoro-[[2-(metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,08 mmol) au dat compusul din titlu (0,05 mmol) după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluand cu MeOH 0-10% în DCM. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,03 min, m/z 430,2 [M+H]⁺

50 **5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(3-metilciclopentil)pirazol-4-carboxamidă**

Procedeul general L, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(3-metilciclopentil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,08 mmol) a dat compusul din titlu (0,01 mmol) după purificare prin purificare prin HPLC semi-preparativă direcționată spre masă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,73 min, m/z 448,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,86 min, m/z 448,3 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ) (amestec de diastereoizomeri): 8,74 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,53-7,38 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (td, *J* = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,79-4,58 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,30-2,21 (m, 0,5H), 2,17-2,05 (m, 1,5H), 2,01-1,92 (m, 2,5H), 1,85-1,75 (m, 0,5H), 1,64-1,51 (m, 1H), 1,44-1,33 (m, 0,5H), 1,21-1,11 (m, 0,5H), 1,02 (dd, *J* = 21,0, 6,6 Hz, 3H).

Exemplul 6: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[5-(trifluorometil)-2-piridil]pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-[5-(trifluorometil)-2-piridil]pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (80 mg, 0,30 mmol) și 5-(trifluorometil)pirid-2-ilhidrazină (0,30 mmol) a dat compusul din titlu (0,30 mmol) ca un solid alburui. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,27 min, m/z 408,1 [M]⁺

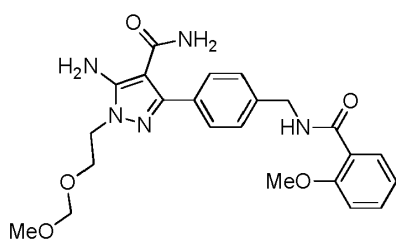
N-[4-[5-Amino-4-ciano-1-[5-(trifluorometil)-2-piridil]pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxibenzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-[5-(trifluorometil)-2-piridil]pirazol-4-carbonitril (0,10 mmol) și trifluoro-[[2-(metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,12 mmol) a dat compus din titlu (0,06 mmol) ca pulbere albă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,03 min, m/z 493,3 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[5-(trifluorometil)-2-piridil]pirazol-4-carboxamidă

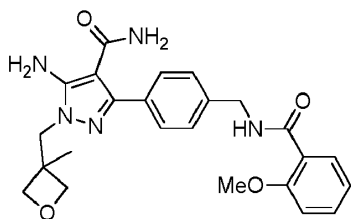
Procedeul general L, N-[4-[5-amino-4-ciano-1-[5-(trifluorometil)-2-piridil]pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,06 mmol) a dat compusul din titlu (0,03 mmol) ca pulbere albă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,85 min, m/z 511,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 4,19 min, m/z 511,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,90-8,86 (m, 1H), 8,79 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,38 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,83-7,74 (m, 3H), 7,60 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 4,59 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H).

Exemplul 7: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[2-(metoximetoxi)etil]pirazol-4-carboxamidă



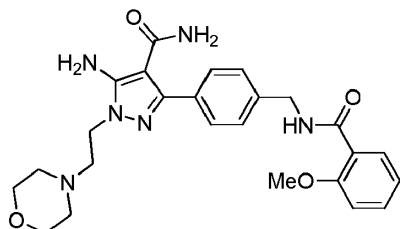
Procedeul general N, un amestec de 5-amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1H-pirazol-4-carboxamidă (0,26 mmol) și 1-bromo-2-(metoximetoxi)etan (0,39 mmol) au dat, după purificare prin HPLC semi-preparativă direcționată spre masă (metodă medie), compusul din titlu (0,03 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,42 min, m/z 454,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,10 min, m/z 454,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,74 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,38 (m, 5H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,04 (td, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,30 (s, 2H), 4,57-4,52 (m, 4H), 4,10 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,77 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H).

Exemplul 8: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[3-metiloxetan-3-il]metil]pirazol-4-carboxamidă



Procedeul general N, un amestec de 5-amino-3-[4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]-1H-pirazol-4-carboxamidă (0,25 mmol) și 3-(clorometil)-3-metiloxetan (0,38 mmol) a dat, după purificare prin HPLC semi-preparativă direcționată spre masă, compusul din titlu (0,07 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,42 min, m/z 450,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,11 min, m/z 450,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,73 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,38 (m, 5H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,04 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,63 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,54 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,20 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

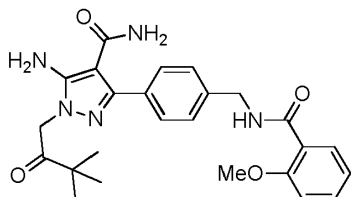
Exemplul 9: 5-Amino-3-[4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]-1-(2-morfolinoetil)pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-[4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]-1-(2-morfolinoetil)pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general N, 5-amino-3-[4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]-1H-pirazol-4-carboxamidă (0,27 mmol) și clorhidrat de N-cloroetilmorfolină (0,41 mmol) au dat compusul din titlu (0,04 mmol) după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-5% în DCM. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,20 min, m/z 479,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,51 min, m/z 479,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,74 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,53-7,37 (m, 5H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,05 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,60-3,56 (m, 4H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,47-2,44 (m, 4H).

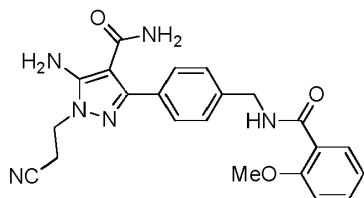
Exemplul 10: 5-Amino-1-(3,3-dimetil-2-oxo-butil)-3-[4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-1-(3,3-dimetil-2-oxo-butil)-3-[4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general N, 5-amino-3-[4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]-1H-pirazol-4-carboxamidă (0,24 mmol) și 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-onă (0,36 mmol) au dat compusul din titlu (0,03 mmol) după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-5% în DCM. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,55 min, m/z 464,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,49 min, m/z 464,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,74 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,53-7,37 (m, 5H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,04 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,18 (s, 9H).

Exemplul de referință 11: 5-Amino-1-(2-cianoetil)-3-[4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

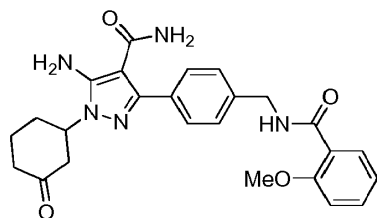


5-Amino-1-(2-cianoetil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1H-pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general N, 5-amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1H-pirazol-4-carboxamidă (0,25 mmol) și 3-bromopropionitril (0,37 mmol) au dat compusul din titlu (0,07 mmol) după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-5% în DCM.

UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,37 min, m/z 419,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,02 min, m/z 419,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,75 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,53-7,37 (m, 5H), 7,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,56 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,97 (t, J = 6,7 Hz, 2H).

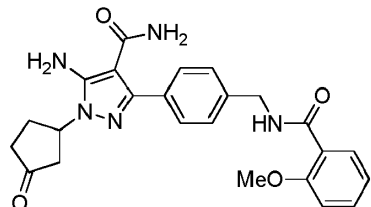
Exemplul 12: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(3-oxociclohexil)pirazol-4-carboxamidă



O soluție de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (0,82 mmol) în MeCN (0,5 mL) s-a adăugat încet la o soluție de 5-amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1H-pirazol-4-carboxamidă (0,27 mmol) în MeCN (2 mL). Masa de reacție a fost agitată la RT timp de 15 min înainte de a se adăuga ciclohex-2-enonă (0,55 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 h. S-a adăugat apă și amestecul de reacție s-a extras cu EtOAc. Stratul organic combinat a fost uscat pe sulfat de sodiu și evaporat in vid. Purificarea prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluand cu MeOH 0-5% în DCM a dat compusul din titlu (0,15 mmol) ca solid maro pal. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,42 min, m/z 462,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,00 min, m/z 462,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,73 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,04 (td, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,54 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,53-4,49 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,13-2,05 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,67-1,54 (m, 2H), 1,29-1,06 (m, 1H).

Exemplul 13: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(3-oxociclopentil)pirazol-4-carboxamidă



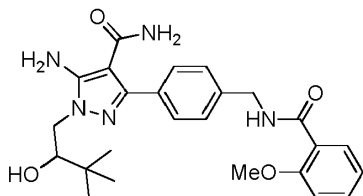
5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(3-oxociclopentil)pirazol-4-carboxamidă

1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă (0,14 mmol) s-a adăugat la un amestec de 5-amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1H-pirazol-4-carboxamidă (0,27 mmol) și 2-ciclopentenonă (0,33 mmol) în MeCN (0,54 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 2 zile și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-3,5% în DCM, urmată de cromatografie cu fază inversă eluând cu MeCN 20-40% în apă conținând aditiv 0,1 % acid formic, pentru a da

compusul din titlu (0,04 mmol, randament 14%) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,44 min, m/z 448,2 [M+H]⁺.

UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,09 min, m/z 448,2 [M+H]⁺.
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,76-8,69 (m, 1H), 7,76 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,52-7,37 (m, 5H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,42 (s, 2H), 5,05-4,95 (m, 1H), 4,54 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,73-2,61 (m, 1H), 2,60-2,30 (m, 3H), 2,27-2,11 (m, 2H).

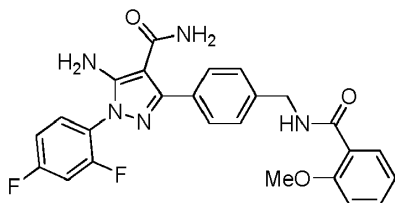
Exemplul 14: 5-Amino-1-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-1-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Soluție de 5-amino-1-(3,3-dimetil-2-oxo-butil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă (0,07 mmol) în MeOH (1 mL) s-a adăugat în picătură la soluție de borohidru de sodiu (0,07 mmol) în MeOH (1 mL) la 0 °C. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 30 min apoi diluat cu DCM. Apoi s-a adăugat o soluție aq. saturată de Na₂CO₃ și amestecul a fost extras cu DCM (?3). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și concentrate sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-5% în DCM pentru a da compusul din titlu (0,03 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,62 min, m/z 466,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,49 min, m/z 466,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,74 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,38-7,54 (m, 5H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (td, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 5,10 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,99 (dd, J = 14,3, 1,7 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,78 (dd, J = 14,2, 9,5 Hz, 1H), 3,47-3,59 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

Exemplul 15: 5-Amino-1-(2,4-difluorofenil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,4-difluorofenil)pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,30 mmol) și clorhidrat de 2,4-difluorofenilhidrazină (0,30 mmol) a dat compusul din titlu (0,22 mmol) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,99 min, m/z 375,1 [M]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2,4-difluorofenil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

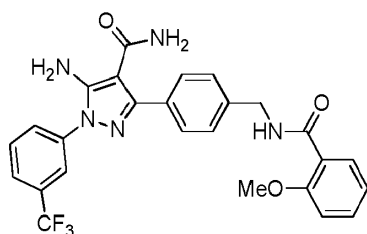
Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,4-difluorofenil)pirazol-4-carbonitril (0,11 mmol) și trifluoro-[[2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,19 mmol) a dat compusul din titlu (0,10 mmol) ca pulbere albă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,73 min, m/z 460,2 [M+H]⁺

5-Amino-1-(2,4-difluorofenil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2,4-difluorofenil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,10 mmol) a dat compusul din titlu (0,05 mmol) ca o pulbere albicioasă.

UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,57 min, m/z 478,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,58 min, m/z 478,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,76 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 7,60-7,40 (m, 6H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,46 (s, 2H), 4,57 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H).

Exemplul 16: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirazol-4-carbonitril

5 Procedeu general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,38 mmol) și clorhidrat de [3-(trifluorometil)fenil]hidrazină (0,38 mmol) a dat compusul din titlu (0,31 mmol) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,18 min, m/z 407,1 [M]⁺

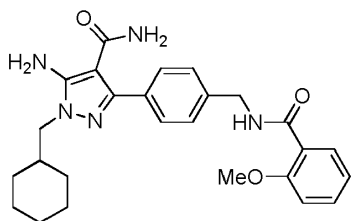
5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirazol-4-carboxamidă

10 Procedeu general de hidroliză a nitrilului, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirazol-4-carbonitril (0,12 mmol) a dat compusul din titlu brut (0,12 mmol) ca ulei clar. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,93 min, m/z 425,0 [M]⁺

5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirazol-4-carboxamidă

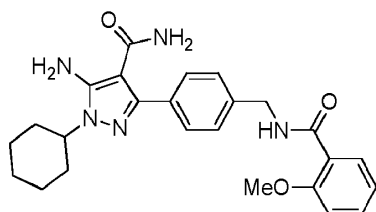
15 Procedeu general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirazol-4-carboxamidă (0,12 mmol) și trifluoro-[[2-(metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,18 mmol) a dat compusul din titlu (0,08 mmol) ca o pulbere albicioasă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,79 min, m/z 510,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 4,06 min, m/z 510,6 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,77 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,02-7,92 (m, 2H), 7,83-7,73 (m, 3H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,53-7,43 (m, 3H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,65 (s, 2H), 4,58 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H)

Exemplul 17: 5-Amino-1-(ciclohexilmetil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



25 Procedeu general N, un amestec de 5-amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1H-pirazol-4-carboxamidă (0,26 mmol) și (bromometil)ciclohexan (0,39 mmol) au dat, după purificare prin HPLC semi-preparativă direcționată spre masă, compus din titlu (0,04 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,71 min, m/z 462,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,88 min, m/z 462,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,74 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,38 (m, 5H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,04 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,73-1,53 (m, 5H), 1,27-1,09 (m, 3H), 1,06-0,91 (m, 2H).

35 **Exemplul 18: 5-Amino-1-ciclohexil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă**



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-ciclohexil-pirazol-4-carbonitril

40 Procedeu general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,76 mmol) și clorhidrat de ciclohexilhidrazină (0,91 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe

coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-5% în DCM, compusul din titlu (0,65 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,11 min, m/z 347,1 [M+2]⁺

N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-ciclohexil-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

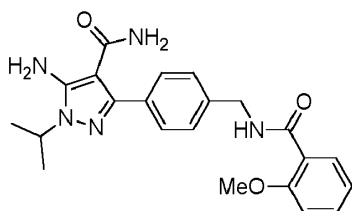
Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-ciclohexil-pirazol-4-carbonitril (0,64 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,70 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-5% în DCM, compusul din titlu (0,59 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,81 min, m/z 430,3 [M+H]⁺

5-Amino-1-ciclohexil-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-ciclohexil-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxibenamidă (0,58 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-5% în DCM, compusul din titlu (0,32 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,59 min, m/z 448,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,63 min, m/z 448,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,73 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 5H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,04 (td, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,12-4,03 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,76-1,60 (m, 8H), 1,45-1,29 (m, 2H).

Exemplul 19: 5-Amino-1-izopropil-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-izopropil-pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, 2-[[4-(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,38 mmol) și izopropilhidrazină (0,46 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-2% în DCM, compusul din titlu (0,27 mmol) ca solid galben pal. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,96 min, m/z 307,1 [M+2]⁺

N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-izopropil-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

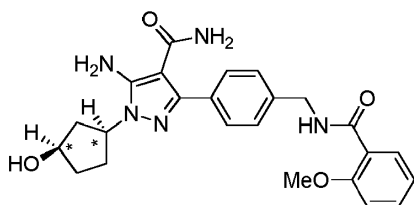
Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-izopropil-pirazol-4-carbonitril (0,27 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,27 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-10% în DCM, compusul din titlu (0,19 mmol) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,73 min, m/z 390,2 [M+H]⁺

5-Amino-1-izopropil-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-izopropil-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxibenamidă (0,19 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-5% în DCM, compusul din titlu (0,10 mmol) ca solid alburui. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,46 min, m/z 408,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,23 min, m/z 408,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,73 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,50-7,38 (m, 5H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,04 (td, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,54 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,47 (quint, J = 6,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Exemplul 20: 5-Amino-1-[(1S*,3R*)-3-hidroxiciclopentil]-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

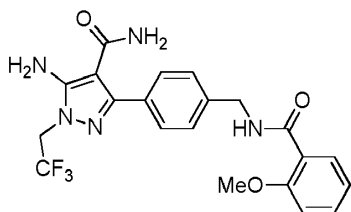


5-Amino-1-[(1S*,3R*)-3-hidroxiciclopentil]-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Borohidru $\acute{r}$ ă de sodiu (0,20 mmol) s-a adăugat la o solu $\acute{t}$ ie de 5-amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(3-oxociclopentil)pirazol-4-carboxamidă (0,18 mmol) în metanol (1 mL), răci $\acute{t}$ ă la 0 °C. Amestecul de reac $\acute{t}$ ie a fost apoi agitat la rt timp de 30 min, stins cu o solu $\acute{t}$ ie saturată de clorură de amoniu și parti $\acute{t}$ ionat. Stratul apos a fost extras cu DCM (×3).

5 Extractele organice combinate au fost filtrate pe o frită hidrofobă, și concentrate sub presiune redusă. Purificarea suplimentară prin cromatografie cu fază inversă eluând cu MeCN 20-40% în apă con $\acute{t}$ inând 0,1% acid formic a dat compusul din titlu (0,08 mmol) ca un solid alburii. UPLC-MS (ES $^{+}$, Acid scurt): 1,38 min, m/z 450,3 [M+H] $^{+}$. UPLC-MS (ES $^{+}$, Acid lung): 3,04 min, m/z 450,3 [M+H] $^{+}$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,74 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,55-7,38 (m, 5H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,40 (s, 2H), 5,07 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,65 (quint, J = 7,7 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,18-4,09 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,08-1,92 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,82-1,62 (m, 2H)

Exemplul 21: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,38 mmol) și 2,2,2-trifluoroetil hidrazină (70% în greutate în apă, 0,46 mmol) au dat, după purificare suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-10% în DCM, compusul din titlu (0,27 mmol) ca solid galben deschis. LC-MS (ES $^{+}$, Metodă 1): 5,80 min, m/z 345,0 [M] $^{+}$

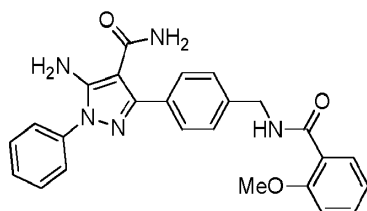
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carbonitril (0,29 mmol) și trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]borohidru $\acute{r}$ ă de potasiu (0,38 mmol) au dat, după purificare suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 10-100% în heptan, compusul din titlu (0,17 mmol) ca un solid alburii. LC-MS (ES $^{+}$, Metodă 1): 5,01 min, m/z 430,2 [M+H] $^{+}$

5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,16 mmol) a dat, după purificare suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 10-100% în heptan, compusul din titlu (0,08 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES $^{+}$, Acid scurt): 1,54 min, m/z 448,2 [M+H] $^{+}$. UPLC-MS (ES $^{+}$, Acid lung): 3,22 min, m/z 448,2 [M+H] $^{+}$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,75 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,52-7,40 (m, 5H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 4,95 (q, J = 9,0 Hz, 2H), 4,56 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H)

Exemplul 22: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-fenil-pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-fenil-pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,35 mmol) și fenilhidrazină (0,42 mmol) a dat, după purificare suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluand cu MeOH 0-10% în DCM, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-fenil-pirazol-4-carbonitril (0,28 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES $^{+}$, Acid scurt): 2,04 min, m/z 339,1 [M] $^{+}$

N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-fenil-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

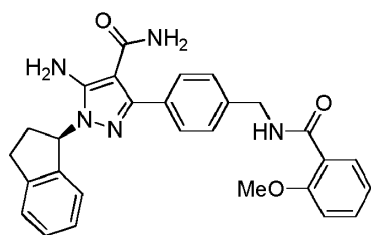
Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-fenil-pirazol-4-carbonitril (0,12 mmol) și trifluoro-[[2-(metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,19 mmol) au dat, după purificare suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 10-100% în heptan, compusul din titlu (0,09 mmol) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,77 min, m/z 424,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[2-(metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-fenil-pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-fenil-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxibenzamidă (0,07 mmol) a dat, după purificare suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-10% în DCM, compusul din titlu (0,05 mmol) ca solid alb. LC-MS (ES⁺, Metodă 1): 4,53 min, m/z 442,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,39 min, m/z 442,2 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,76 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,59-7,38 (m, 8H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,49 (s, 2H), 4,58 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H).

Exemplul 23: 5-Amino-1-[(1R)-indan-1-il]-3-[4-[[2-(metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-[(1R)-indan-1-il]pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

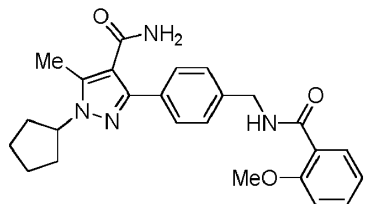
O suspensie de N-[[4-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (100 mg, 0,29 mmol), (S)-(+)-1-indanol (0,49 mmol) și trifenilfosfină (0,49 mmol) în THF anhidru (2 mL) a fost răcită la 0 °C. S-a adăugat în picătură azodicarboxilat de diizopropil (0,49 mmol) în timp de 5 min și amestecul de reacție a fost lăsat să revină la RT în 30 min și apoi agitat timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost concentrat sub vid. Purificarea suplimentară pe coloană SPE SCX eluând cu MeOH a dat compusul din titlu (0,17 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,90 min, m/z 464,3 [M+H]⁺

5-Amino-1-[(1R)-indan-1-il]-3-[4-[[2-(metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-[(1R)-indan-1-il]pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxibenzamidă (0,27 mmol) a dat compusul din titlu (0,03 mmol) după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-5% în DCM. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,74 min, m/z 482,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,77 min, m/z 482,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,70 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 4H), 7,30 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,20-7,11 (m, 2H), 7,09-6,98 (m, 2H), 6,56 (s, 2H), 5,91 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,21-3,06 (m, 1H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,49-2,38 (m, 2H).

Exemplul 24: 1-Ciclopentil-3-[4-[[2-(metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-5-metilpirazol-4-carboxamidă



2-(4-Bromobenzoil)-3-oxo-butanoat de metil

Sub N₂, o soluție de bromură de metilmagneziu (2,2 M în THF, 9,27 mmol) s-a adăugat la o soluție de metil acetoacetat (9,27 mmol) în THF (44 mL) la 0°C și apoi lăsată să se agite la 0°C timp de 30 min. Apoi s-a adăugat clorură de 4-bromobenzoil (9,27 mmol) și apoi s-a lăsat să se agite la RT timp de 16 h. După aceea, s-a stins cu o soluție saturată de clorură de amoniu. Apoi stratul apos a fost extras cu DCM (?3), organicele combinate, filtrate pe o frită hidrofobă și toate volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Purificarea prin flash cromatografie pe coloană

pe silicagel eluând cu EtOAc 0-15% în heptan au dat compusul din titlu (4,99 mmol) ca ulei clar. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,88 min, m/z 299,0 [M]⁺

3-(4-Bromofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilat de metil

O soluție de hidrat de hidrazină (55-60% în apă, 3,99 mmol) s-a adăugat la o soluție de 2-(4-bromobenzoil)-3-oxo-butanoat de metil (4,99 mmol) în acid acetic (20 mL). După aceea, s-a lăsat să se agite la RT timp de 72 h și apoi toate volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. După aceea, reziduul a fost alcalinizat cu o soluție saturată de carbonat de sodiu. Apoi stratul apos a fost extras cu DCM (?3), extractele combinate și filtrate pe o frită hidrofobă. După aceea, purificarea prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-6% în DCM a dat compusul din titlu (4,21 mmol) ca ulei clar. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,60 min, m/z 296,9 [M+2]⁺

3-(4-Bromofenil)-1-ciclopentil-5-metil-pirazol-4-carboxilat de metil

Carbonat de cesiu (3,00 mmol) s-a adăugat la o soluție de bromociclopentan (2,40 mmol) și 3-(4-bromofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilat de metil (1,20 mmol) în DMF (2,5 mL). După aceea, s-a lăsat să se agite la 75°C timp de 45 min și apoi toate volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Apoi reziduul a fost suspendat în EtOAc (50 mL). După aceea, stratul organic a fost spălat cu apă (×2) și o soluție saturată de saramură (×1). Apoi stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și toate volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Purificarea prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-40% în heptan au dat compusul din titlu (0,87 mmol) ca ulei clar. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,27 min, m/z 365,1 [M+2]⁺

Acid 3-(4-bromofenil)-1-ciclopentil-5-metil-pirazol-4-carboxilic

Hidroxid de litiu (2,75mmol) s-a adăugat la o soluție de 3-(4-bromofenil)-1-ciclopentil-5-metil-pirazol-4-carboxilat de metil (0,28 mmol) în 1,4-dioxan (0,75 mL) și apă (0,75 mL). După aceea, s-a lăsat să se agite la 80°C timp de 16 h urmat de 100°C timp de 16 h. După ce amestecul de reacție a fost lăsat să revină la RT, amestecul de reacție a fost acidulat la pH 3 cu acid clorhidric (1 M). Apoi s-a extras cu DCM (?3), s-a filtrat pe o frită hidrofobă și toate volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Purificarea prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-20% în heptan au dat compusul din titlu (0,28 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,00 min, m/z 351,1 [M+2]⁺

3-(4-Bromofenil)-1-ciclopentil-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-5-metil-pirazol-4-carboxamidă

Sub N₂, acidul 3-(4-bromofenil)-1-ciclopentil-5-metil-pirazol-4-carboxilic (0,28 mmol), 2,4-dimetoxibenzilamină (0,33 mmol) și trietilamină (0,41 mmol) au fost suspendate în THF (1,4 mL). După ce amestecul de reacție a fost lăsat să se agite la RT timp de 5 min, s-a adăugat o soluție de anhidridă propilfosfonică (50 % în greutate în EtOAc, 0,41 mmol) și masa de reacție a fost agitată la RT timp de 72 h. Apoi s-au adăugat 2,4-dimetoxibenzilamină (0,33 mmol), trietilamină (0,41 mmol) și o soluție de anhidridă propilfosfonică (50 % în greutate în EtOAc, 0,41 mmol). Apoi masa de reacție a fost lăsată să se agite la RT timp de 16 h. Apoi s-au adăugat o soluție saturată de clorură de amoniu (10mL) și apă (10mL). După aceea, s-a utilizat DCM (?3) pentru a extrage stratul apos. Extractele organice au fost combinate, filtrate pe o frită hidrofobă, și toate volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Purificarea prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-50% în heptan urmată de purificare prin cromatografie cu fază inversă eluând cu MeCN 30-70% în apă conținând 0,1 % acid formic au dat compusul din titlu (0,07 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,18 min, m/z 500,2 [M+2]⁺

1-Ciclopentil-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-5-metil-pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general K, 3-(4-bromofenil)-1-ciclopentil-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-5-metil-pirazol-4-carboxamidă (0,07 mmol) și trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,11 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-2,5% în DCM urmată de cromatografie cu fază inversă eluând cu MeCN 20-70% în apă conținând 0,1 % acid formic, compusul din titlu (0,05 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,04 min, m/z 583,4 [M+H]⁺

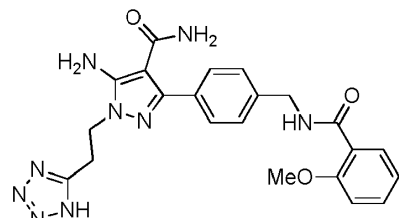
1-Ciclopentil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-5-metil-pirazol-4-carboxamidă

La 0 °C, acid trifluoroacetic (0,04 mmol) s-a adăugat la o soluție de 1-ciclopentil-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-5-metil-pirazol-4-carboxamidă (0,04 mmol) în DCM (0,4 mL) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 48 h la rt. Apoi s-au adăugat porții suplimentare de acid trifluoroacetic (0,04 mmol) la fiecare 24 h timp de 3 zile timp în care amestecul de reacție a fost lăsat să se agite la rt. Amestecul de reacție a fost apoi alcalinizat cu o soluție saturată de carbonat de sodiu. Straturile au fost partiționate și stratul apos a fost extras cu DCM (×3), combinat, filtrat pe o frită hidrofobă și concentrat sub presiune redusă. Purificarea suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-6% în DCM, urmat de cromatografie cu fază inversă eluând cu MeCN 20-70% în apă conținând 0,1 % acid

formic, au dat compusul din titlu (0,02 mmol) ca un solid alburu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,62 min, m/z 433,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,70 min, m/z 433,2 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,70 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 4,71 (quint, J = 7,3 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,11-1,91 (m, 4H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,71-1,55 (m, 2H)

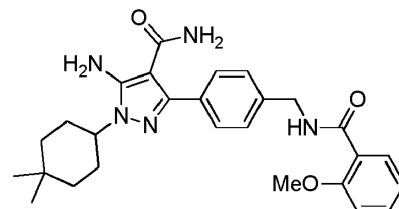
Exemplul 25: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]pirazol-4-carboxamidă

La o soluție de 5-amino-1-(2-cianoetil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă (0,27 mmol) în DMF (2 mL) s-a adăugat azidă de sodiu (0,28 mmol) și clorură de amoniu (0,30 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 110 °C timp de 16 h. S-a adăugat încă o porție de azidă de sodiu (0,28 mmol) și clorură de amoniu (0,30 mmol) și amestecul a fost încălzit la 110 °C timp de 16 h, răcit la RT și concentrat sub vid. Reziduul rezultat a fost purificat prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel, eluând cu MeOH 0-20% în DCM, pentru a da compusul din titlu (0,02 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,22 min, m/z 462,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,70 min, m/z 462,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,74 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,32 (br s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 4H), 7,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,55 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,33 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,27 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

Exemplul 26: 5-Amino-1-(4,4-dimetilciclohexil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



N-[(4,4-Dimetilciclohexiliden)amino]carbamat de *tert*-butil

Urmand procedeul general E, 4,4-dimetilciclohexanonă (0,79 mmol) a dat compusul din titlu (0,78 mmol) ca o pulbere albicioasă. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,49 (br s, 1H), 2,45-2,39 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 2H), 1,55-1,44 (m, 13H), 1,02 (s, 6H).

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(4,4-dimetilciclohexil)pirazol-4-carbonitril

Procedeul general O, N-[(4,4-dimetilciclohexiliden)amino]carbamat de *tert*-butil (0,78 mmol) și 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,38 mmol) au dat compusul din titlu (0,36 mmol) ca o pulbere albicioasă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,33 min, m/z 375,1 [M+2]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(4,4-dimetilciclohexil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

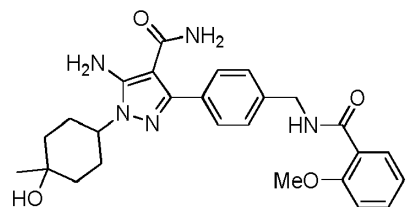
Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(4,4-dimetilciclohexil)pirazol-4-carbonitril (0,13 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,15 mmol) au dat compusul din titlu (0,13 mmol) ca o pulbere albicioasă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,99 min, m/z 458,3 [M+H]⁺

5-Amino-1-(4,4-dimetilciclohexil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(4,4-dimetilciclohexil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,07 mmol) a dat, după purificare suplimentară prin cromatografie cu fază inversă eluând cu MeCN 20-60% în apă conținând 0,1% acid formic,

compusul din titlu (0,02 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,74 min, m/z 476,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 4,04 min, m/z 476,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,74 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 5H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,00-1,86 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,52-1,42 (m, 2H), 1,42-1,29 (m, 2H), 0,95 (s, 6H)

Exemplul 27: 5-Amino-1-(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



8-Metil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol

O soluție de bromură de metilmagneziu (2,2 M în dietil eter, 2,82 mmol) s-a adăugat la o soluție de 1,4-ciclohexandion monoetilen acetal (2,56 mmol) în THF (5 mL), răcită la 0 °C. Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 2 ore, și apoi stins cu o soluție saturată de clorură de amoniu apoasă. Straturile au fost partiționate între DCM (20 mL) și apă (20 mL). Stratul apos a fost extras cu DCM (×3). Extractele organice combinate au fost filtrate pe un separator de fază și concentrate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu brut (2,50 mmol, ca ulei clar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 4,02-3,91 (m, 4H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 4H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,15 (s, 1H)

4-Hidroxi-4-metil-ciclohexanonă

Urmand procedeul general J, 8-metil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (2,50 mmol) în THF (2,5 mL) a dat compusul din titlu brut (2,50 mmol) ca ulei maro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 2,71-2,59 (m, 2H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,23 (s, 1H)

N-[(4-Hidroxi-4-metil-ciclohexiliden)amino]carbamate de *tert*-butil

Urmand procedeul general E, 4-hidroxi-4-metil-ciclohexanonă (2,50 mmol) a dat compusul din titlu (1,36 mmol) ca ulei clar. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,21 min, m/z 243,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general O, N-[(4-hidroxi-4-metil-ciclohexiliden)amino]carbamate de *tert*-butil (0,83 mmol) și 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,68 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană eluând cu EtOAc 55% în heptan urmată de MeOH 0-8% în DCM, compusul din titlu (izomer 1, 0,43 mmol) ca o pulbere albicioasă și compusul din titlu (izomer 2, 0,09 mmol) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt; izomer 1): 1,65 min, m/z 375,0 [M]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt; izomer 2): 1,72 min, m/z 375,1 [M]⁺

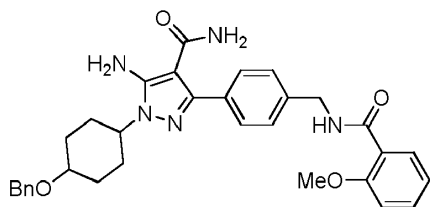
5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general L, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)pirazol-4-carbonitril (izomer 1) (50 mg, 0,13 mmol) a dat 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)pirazol-4-carboxamidă (44 mg, 0,11 mmol, 84%) ca o pulbere albicioasă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,35 min, m/z 394,9 [M+2]⁺

5-Amino-1-(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)pirazol-4-carboxamidă (0,11 mmol) și trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,12 mmol) au dat compusul din titlu (0,09 mmol) ca o pulbere albicioasă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,33 min, m/z 478,5 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,98 min, m/z 478,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,74 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,52-7,37 (m, 5H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,29 (s, 2H), 4,55 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,12 (s, 1H), 4,08-3,97 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,24-2,07 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,50-1,37 (m, 2H), 1,15 (s, 3H)

Exemplul 28: 5-Amino-1-(4-benziloxiciclohexil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

**8-Benziloxi-1,4-dioxaspiro[4,5]decan**

Sub N₂, hidrură de sodiu, (60% dispersată în ulei mineral, 1,90 mmol) s-a adăugat la o soluție de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (1,26 mmol) în THF (2,4 mL), răcită la 0 °C. Amestecul de reacție a fost agitat la 0 °C timp de 30 min, apoi, s-a adăugat bromură de benzil (1,90 mmol). Amestecul a fost lăsat să se agite la RT peste noapte, stins cu o soluție saturată de clorură de amoniu și partiționat. Stratul apos a fost extras cu DCM (×3). Extractele organice combinate au fost filtrate pe o frită hidrofobă și concentrate sub presiune redusă. Purificarea suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu acetat de etil 30% în heptan a dat compusul din titlu (0,81 mmol) ca ulei clar. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,76 min, m/z 249,0 [M+H]⁺

4-Benziloxiciclohexanonă

Procedeul general J, 8-benziloxi-1,4-dioxaspiro[4,5]decan (0,81 mmol) a dat compusul din titlu brut (0,81 mmol) ca ulei clar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,44-7,29 (m, 5H), 4,63 (s, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 2H), 2,24-2,12 (m, 2H), 2,05-1,94 (m, 2H)

N-[(4-Benziloxiciclohexiliden)amino]carbamat de *tert*-butil

Urmand procedeul general E, 4-benziloxiciclohexanonă (0,81 mmol) a dat compusul din titlu (0,81 mmol) ca ulei clar. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,74 min, m/z 319,2 [M+H]⁺

5-Amino-1-(4-benziloxiciclohexil)-3-(4-bromofenil)pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general O, N-[(4-benziloxiciclohexiliden)amino]carbamat de *tert*-butil (0,81 mmol) și 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,68 mmol) au dat compusul din titlu (0,68 mmol) ca o pulbere albicioasă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt, amestec *cis/trans*): 2,18 min și 2,20 min, m/z 453,1 [M+2]⁺

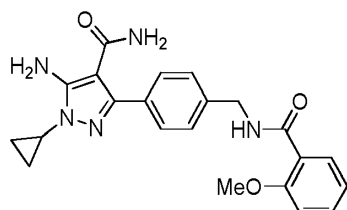
5-Amino-1-(4-benziloxiciclohexil)-3-(4-bromofenil)pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, 5-amino-1-(4-benziloxiciclohexil)-3-(4-bromofenil)pirazol-4-carbonitril (0,13 mmol) a dat compusul din titlu (0,13 mmol) ca ulei clar. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt, amestec *cis/trans*): 1,91 min, m/z 471,0 [M+2]⁺

5-Amino-1-(4-benziloxiciclohexil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general K, 5-amino-1-(4-benziloxiciclohexil)-3-(4-bromofenil)pirazol-4-carboxamidă (0,13 mmol) și trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,15 mmol) au dat compusul din titlu ca un amestec de diastereoizomeri (0,12 mmol) ca pulbere albă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,73 min, m/z 554,5 [M+H]⁺, 1,77 min, m/z 554,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 4,02 min, m/z 554,3 [M+H]⁺, 4,11 min, m/z 554,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,53-7,31 (m, 9H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,59-4,46 (m, 4H), 4,20-4,06 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,69-3,62 (m, 0,5), 3,46-3,35 (m, 0,5H), 2,20-1,94 (m, 3H), 1,93-1,73 (m, 2H), 1,68-1,46 (m, 2H), 1,46-1,25 (m, 1H)

Exemplu 29: 5-Amino-1-ciclopropil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

**5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-ciclopropil-pirazol-4-carbonitril**

Urmand procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,46 mmol) și clorhidrat de ciclopropilhidrazină (0,55 mmol) a dat, după purificare suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-10% în DCM, compusul din titlu (0,34 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,73 min, m/z 303,0 [M]⁺

N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-ciclopropil-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

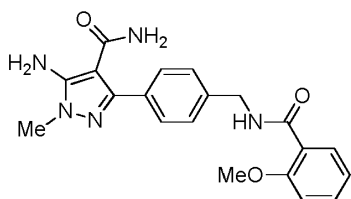
Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-ciclopropil-pirazol-4-carbonitril (0,32 mmol) și trifluoro-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidru de potasiu (0,45 mmol) au dat, după purificare suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu 0-10% MeOH in DCM, compusul din titlu (0,34 mmol) ca solid maro brut. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,51 min, m/z 388,2 [M+H]⁺

5-Amino-1-ciclopropil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-ciclopropil-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxibenзамидă (0,32 mmol) a dat, după purificare suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-10% in DCM, compusul din titlu (0,15 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,32 min, m/z 406,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,95 min, m/z 406,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,75 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,53-7,34 (m, 5H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,33 (s, 2H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 1,04-0,92 (m, 4H)

Exemplul 30: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-metilpirazol-4-carboxamidă

**5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-metil-pirazol-4-carbonitril**

Urmand procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (1,14 mmol) și metilhidrazină (1,37 mmol) au dat, după purificare suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-10% in DCM, un amestec inseparabil de regioizomeri compusul din titlu (0,47 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,57 min și 1,67 min, m/z 277,0 [M]⁺

N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-metil-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

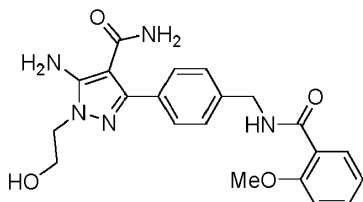
Procedeul general K, un amestec de 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-metil-pirazol-4-carbonitril și 3-amino-5-(4-bromofenil)-1-metil-pirazol-4-carbonitril (0,43 mmol) și trifluoro-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidru de potasiu (1,37 mmol) a dat, după purificare suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 10-100% in heptan, compusul din titlu (0,11 mmol) ca un solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,54 min, m/z 362,2 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-metil-pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-metil-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxibenзамидă (0,09 mmol) a dat, după purificare suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-10% in DCM, compusul din titlu (0,05 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,24 min, m/z 380,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,76 min, m/z 380,2 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,75 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,51-7,39 (m, 5H), 7,16 (dd, J = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,55 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (s, 3H)

Exemplul 31: 5-Amino-1-(2-hidroxietyl)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

**5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(2-hidroxietyl)pirazol-4-carbonitril**

Procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (1,14 mmol) și 2-hidroxietylhidrazină (1,37 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe

silicagel eluand cu EtOAc 10-100% in heptan compusul din titlu (0,40 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,60 min, m/z 307,0 [M]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2-hidroxietyl)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2-hidroxietyl)pirazol-4-carbonitril (0,35 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,49 mmol) au dat, după purificare suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-10% in DCM, compusul din titlu (0,22 mmol) ca solid maro deschis. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,36 min, m/z 392,1 [M+H]⁺

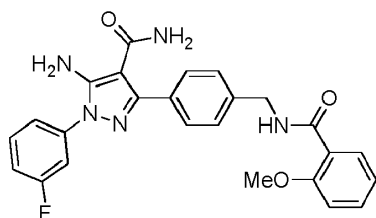
5-Amino-1-(2-hidroxietyl)-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2-hidroxietyl)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,21 mmol) a dat, după purificare suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluand cu MeOH 0-10% in DCM, compusul din titlu (0,09 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,20 min, m/z 410,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,66 min, m/z 410,2 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,74 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,52-7,39 (m, 5H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,21 (s, 2H), 5,00-4,94 (m, 1H), 4,56 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,71 (q, J = 5,71 Hz, 2H).

Exemplul 32: 5-Amino-1-(3-fluorofenil)-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

20



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(3-fluorofenil)pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, clorură de (3-fluorofenil)hidraziniu (0,68 mmol) și 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,57 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-100% in heptan, compusul din titlu (0,22 mmol, randament 38%) ca solid maro deschis. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,97 min, m/z 357,1 [M]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(3-fluorofenil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

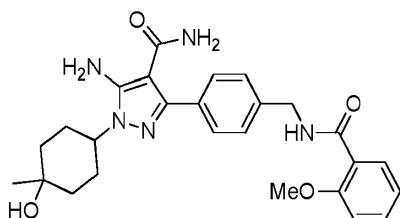
Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(3-fluorofenil)pirazol-4-carbonitril (0,22 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,30 mmol) au dat, după purificare suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-100% in heptan, compus din titlu (0,05 mmol) ca un solid alburui. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,71 min, m/z 442,2 [M+H]⁺

5-Amino-1-(3-fluorofenil)-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(3-fluorofenil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,05 mmol) a dat, după purificare suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-10% in DCM, compusul din titlu (0,03 mmol) obținut ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,54 min, m/z 460,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,52 min, m/z 460,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,77 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,62-7,55 (m, 3H), 7,52-7,45 (m, 5H), 7,26 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,58 Hz, 1H), 6,62 (s, 2H), 4,57 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H).

Exemplul 33: 5-Amino-1-(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

45



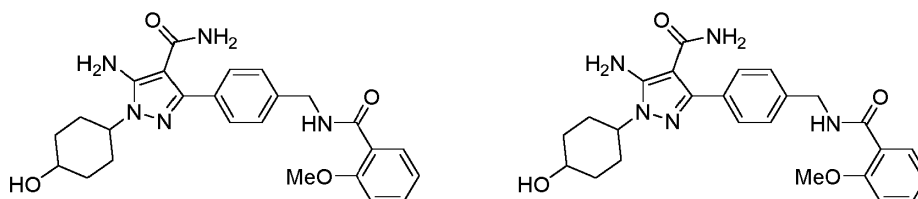
5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeu general L, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)pirazol-4-carbonitril (izomer 2) (0,09 mmol) a dat compusul din titlu brut (0,09 mmol) ca o pulbere albicioasă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,38 min, m/z 395,1 [M+2]⁺

5-Amino-1-(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeu general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)pirazol-4-carboxamidă (0,09 mmol) și trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,09 mmol) au dat compusul din titlu (0,04 mmol) ca o pulbere albicioasă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,30 min, m/z 478,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,94 min, m/z 478,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,74 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,52-7,37 (m, 5H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,33 (s, 2H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,18-4,05 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,92-1,71 (m, 4H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,17 (s, 3H).

Exemplul 34a: (izomer 1) și 34b (izomer 2): 5-Amino-1-(4-hidroxiciclohexil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



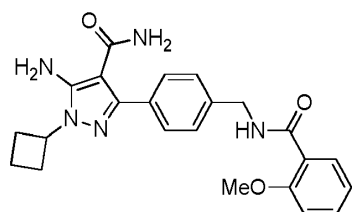
5-Amino-1-(4-hidroxiciclohexil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Paladiu (10 % în greutate pe carbon pulbere, uscat) (0,33 mmol) s-a adăugat la o soluție de 5-amino-1-(4-benziloxiciclohexil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă (0,13 mmol) în MeOH (1,3 mL) și format de amoniu (0,40 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 60 °C timp de 2 ore apoi s-a adăugat format de amoniu (1,34 mmol) și amestecul a fost agitat la 60 °C timp de 1 oră. S-a adăugat acid acetic (0,5 mL) și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite la 60 °C timp de încă 14 h, răcit la RT și filtrat printr-un strat de Celite®. Stratul a fost spălat cu DCM și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost alcalinizat cu o soluție saturată de bicarbonat de sodiu și extras cu DCM (×3). Extractele organice combinate au fost filtrate pe o frită hidrofobă și concentrate sub presiune redusă. Purificarea suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-10% în DCM au dat compusul din titlu (izomer 1, 0,02 mmol) ca solid alb și compusul din titlu (izomer 2, 0,09 mmol) ca solid maro.

UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt; izomer 1): 1,27 min, m/z 464,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung; izomer 1): 2,84 min, m/z 464,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ) (izomer 1): 8,74 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,52-7,37 (m, 5H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,30 (s, 2H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,13-4,02 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (br s, 1H), 2,23-2,07 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,61-1,47 (m, 4H).

UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt; izomer 2): 1,26 min, m/z 464,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung; izomer 2): 2,82 min, m/z 464,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ) (izomer 2): 8,74 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,52-7,37 (m, 5H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,33 (s, 2H), 4,63 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,13-4,01 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,51-3,39 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,86-1,74 (m, 4H), 1,39-1,25 (m, 2H).

Exemplul 35: 5-Amino-1-ciclobutil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



N-(Ciclobutilidenamino)carbamat de *tert*-butil

La o soluție de ciclobutanonă (2,0 mmol) în heptan (2 mL) s-a adăugat carbazat de *terț*-butil (2,2 mmol) și masa de reacție a fost încălzită la reflux și agitată timp de 2 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (2,0 mmol, randament 100%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,61 min, m/z 185,0 [M+H]⁺

5 **Clorhidrat de ciclobutilhidrazină**

N-(Ciclobutilidenamino)carbammat de *terț*-butil (0,27 mmol) a fost dizolvat în THF (5 mL) și s-a adăugat boran dimetilsulfură (0,46 mmol). Masa de reacție a fost agitată la RT timp de 1 oră. După ce TLC a arătat consumul materiei prime, solventul a fost îndepărtat in vid. Reziduul a fost dizolvat în soluție de acid clorhidric-metanol (7,6 mL), masa de reacție a fost încălzită la reflux și agitată peste noapte. Evaporarea solventului a dat compusul din titlu (0,27 mmol) ca rășină gălbuie care a fost utilizată fără purificare suplimentară. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3,66-3,54 (m, 1H), 2,16-1,97 (m, 4H), 1,83-1,64 (m, 2H).

10 **5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-ciclobutil-pirazol-4-carbonitril**

Procedeul general H, clorhidrat de ciclobutilhidrazină (0,25 mmol) și 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,21 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 20-80% în heptan, compusul din titlu (0,14 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,95 min, m/z 317,0 [M]⁺

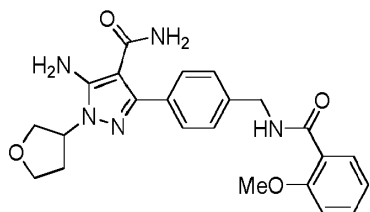
15 **N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-ciclobutil-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă**

Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-ciclobutil-pirazol-4-carbonitril (0,14 mmol) și trifluoro-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidru de potasiu (0,19 mmol) au dat compusul din titlu (0,13 mmol) ca pulbere albă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,67 min, m/z 402,2 [M+H]⁺

20 **5-Amino-1-ciclobutil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă**

Procedeul general L, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-ciclobutil-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxibenzoilamidă (0,05 mmol) a dat compusul din titlu (0,03 mmol) ca pulbere albă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,46 min, m/z 420,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,29 min, m/z 420,2 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,74 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 7,50-7,41 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,30 (s, 2H), 4,81-4,73 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,33-2,26 (m, 4H), 1,78-1,69 (m, 2H).

30 **Exemplul 36: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carboxamidă**



35 **N-Tetrahidrofuran-3-ilidenamino]carbammat de *terț*-butil**

La o soluție de dihidro(3(2H)-furanonă (1,95 mmol) în etanol (2 mL) s-a adăugat carbazat de *terț*-butil (2,35 mmol) și masa de reacție a fost încălzită la reflux și agitată peste noapte. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (1,95 mmol) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ, amestec de izomeri): 7,25 (s, 0,75H), 7,12 (s, 0,25 H), 4,34 (t, *J* = 1,2 Hz, 1,5H), 4,24 (t, *J* = 1,2 Hz, 0,5H), 4,12 (t, *J* = 6,9 Hz, 1,5H), 4,02 (t, *J* = 6,9 Hz, 0,5H), 2,78 (td, *J* = 6,9, 1,2 Hz, 0,5H), 2,48 (td, *J* = 6,9, 1,2 Hz, 1,5H), 1,54 (s, 7,5H), 1,53 (s, 1,5H).

40 **Clorhidrat de tetrahidrofuran-3-ilhidrazină**

N-[tetrahidrofuran-3-ilidenamino]carbammat de *terț*-butil (0,25 mmol) a fost dizolvat în THF (5 mL) și s-a adăugat boran dimetilsulfură (0,42 mmol). Masa de reacție a fost agitată la RT timp de 1 oră până când TLC a arătat consumul complet al materiei prime. Solventul a fost îndepărtat in vid. Reziduul a fost dizolvat cu o soluție de acid clorhidric în MeOH (1,25 M, 6,99 mL), și masa de reacție a fost încălzită la reflux și agitată peste noapte. Evaporarea solventului a dat compusul din titlu (0,25 mmol) ca rășină gălbuie care a fost utilizată fără nici o purificare suplimentară. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3,86-3,59 (m, 6H), 2,11-1,96 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H).

50 **5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carbonitril**

Procedeul general H, clorhidrat de tetrahidrofuran-3-ilhidrazină (0,23 mmol) și 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,19 mmol) au dat, după purificare prin flash

cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 20-80% în heptan, compusul din titlu (0,09 mmol) ca solid maro deschis. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,71 min, m/z 333,1 [M]⁺

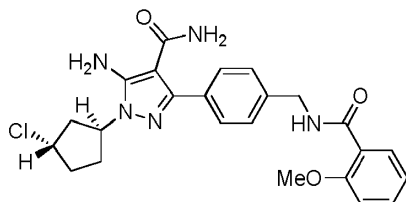
N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carbonitril (0,10 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,14 mmol) au dat compusul din titlu (0,06 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,51 min, 418,2 m/z [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,06 mmol) a dat compusul din titlu (0,03 mmol) ca pulbere albă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,32 min, m/z 458,2 [M+Na]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,95 min, m/z 436,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,74 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 5H), 7,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,00-3,94 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,83-3,78 (m, 2H), 2,28-2,24 (m, 2H)

Exemplul 37: 5-Amino-1-[(1S*,3S*)-3-clorociclopentil]-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

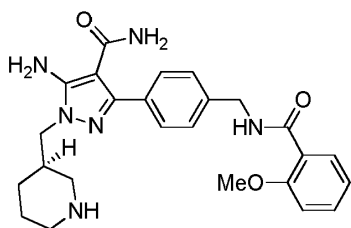


5-Amino-1-[(1S*,3S*)-3-clorociclopentil]-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Clorură de tionil (0,67 mmol) s-a adăugat la o soluție de 5-amino-1-[(1S*,3R*)-3-hidroxiciclopentil]-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă (0,22 mmol) în DCM (3 mL), răcit la 0 °C. Masa de reacție a fost lăsată să ajungă la RT și agitată timp de 48 h la această temperatură. Amestecul a fost apoi concentrat și reziduul rezultat a fost apoi purificat prin cromatografie cu fază inversă eluând cu MeCN 30-80% în apă conținând 0,1% acid formic pentru a da compusul din titlu (0,07 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,58min, m/z 468,1 [M]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,62 min, m/z 468,1 [M]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,29-8,20 (m, 2H), 7,56-7,42 (m, 5H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,46 (br.s, 2H), 5,15 (br.s, 2H), 4,80-4,70 (m, 3H), 4,68-4,63 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,55-2,37 (m, 3H), 2,23-2,11 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H)

Exemplul 38: 5-Amino-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[(3R)-3-piperidil]metil]pirazol-4-carboxamidă



(3R)-3-(Hidroximetil)piperidin-1-carboxilat de tert-butil

La o soluție sub agitare de acid (3R)-1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxilic (0,87 mmol) în THF uscat (10 mL) la RT s-a adăugat în picătură boran - tetrahidrofuran (1:1, 2,62 mmol). Masa de reacție a fost agitată timp de 4 ore, stinsă cu o soluție saturată de NH₄Cl (2 mL) și partiționată. Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate sub presiune redusă. Purificarea suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-100% în heptan au dat compusul din titlu (0,84 mmol) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 4,52-4,46 (m, 1H), 4,01-3,86 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,22-3,16 (m, 1H), 2,75-2,63 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,61-1,53 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,36-1,21 (m, 2H), 1,13-1,01 (m, 1H).

(3R)-3-(Metilsulfoniloximetil)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil

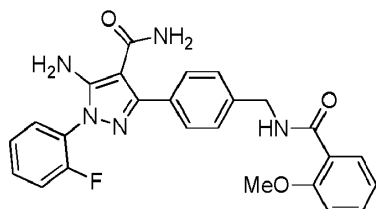
Procedeul general I, (3R)-3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilat *tert*-butil (0,84 mmol) și clorură de metansulfonil (0,88 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-50% în heptan, compusul din titlu (0,58 mmol) ca ulei incolor.

(3R)-3-[[5-Amino-4-carbamoil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]metil]piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil

Procedeul general N, 5-amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1H-pirazol-4-carboxamidă (0,29 mmol) și (3R)-3-(metilsulfoniloximetil)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (0,58 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel, compusul din titlu (0,19 mmol) și (3R)-3-[[5-amino-4-carbamoil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-2-il]metil]piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil ca un amestec de regioizomeri. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,58 și 1,60 min, m/z 563,3 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[(3R)-3-piperidil]metil]pirazol-4-carboxamidă

Un amestec de regioizomeri (3R)-3-[[5-amino-4-carbamoil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]metil]piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (0,19 mmol) și (3R)-3-[[5-amino-4-carbamoil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-2-il]metil]piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil a fost dizolvat în DCM (5 mL) și s-a adăugat acid trifluoroacetic (4,7 mmol). Masa de reacție a fost agitată la RT peste noapte. Solventul a fost îndepărtat in vid. Reziduul a fost preluat cu MeOH și trecut printr-un cartuș SPE SCX, eluând cu amoniac 1 N 0-100% în MeOH. Purificarea suplimentară prin HPLC semi-preparativă direcționată spre masă a dat compusul din titlu (0,02 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,10 min, m/z 463,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,41 min, m/z 463,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,74 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,76 (dd, *J* = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 7,51-7,40 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,43-2,38 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,70-1,64 (m, 2H), 1,46-1,36 (m, 1H), 1,24-1,15 (m, 1H).

Exemplul 39: 5-Amino-1-(2-fluorofenil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă**5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(2-fluorofenil)pirazol-4-carbonitril**

Procedeul general H, clorhidrat de (2-fluorofenil)hidrazină (0,68 mmol) și 2-[(4-bromofenil)-metoximetilen]propandinitril (0,57 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-100% în heptan, compusul din titlu (0,29 mmol) ca solid maro. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,88 min, m/z 357,1 [M]⁺

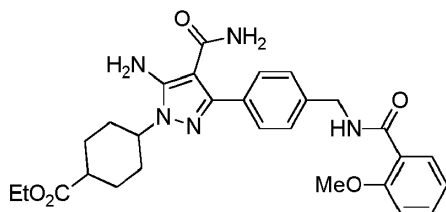
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2-fluorofenil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2-fluorofenil)pirazol-4-carbonitril (0,29 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,40 mmol) au dat, după purificare suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 10-100% în heptan, compusul din titlu (0,23 mmol) ca solid roșu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,62 min, m/z 442,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-(2-fluorofenil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2-fluorofenil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxibenamidă (0,23 mmol) a dat, după purificare suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-10% în DCM, compusul din titlu (0,02 mmol) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,46 min, m/z 460,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,32 min, m/z 460,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,76 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,60-7,53 (m, 4H), 7,50-7,43 (m, 4H), 7,38 (t, *J* = 7,75 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H).

Exemplul 40: 4-[5-Amino-4-carbamoil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]ciclohexancarboxilat de etil



4-(tert-Butoxycarbonylhydrazono)ciclohexancarboxilat de etil

Procedeul general E, 4-oxociclohexancarboxilat de etil (3,14 mmol) a dat compusul din titlu (2,96 mmol) ca ulei clar. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,52 min, m/z 285,1 [M+H]⁺

4-[5-Amino-3-(4-bromofenil)-4-ciano-pirazol-1-il]ciclohexancarboxilat de etil

Procedeul general O, 4-(tert-butoxycarbonylhydrazono)ciclohexancarboxilat de etil (1,93 mmol) și 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (1,63 mmol) au dat compusul din titlu (1,56 mmol, amestec de izomeri *cis/trans*) ca pulbere albă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,00 min, m/z 419,1 [M+2]⁺, 2,06 min, m/z 419,1 [M+2]⁺

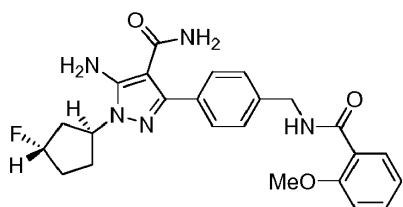
4-[5-Amino-3-(4-bromofenil)-4-carbamoil-pirazol-1-il]ciclohexancarboxilat de etil

Procedeul general L, 4-[5-amino-3-(4-bromofenil)-4-ciano-pirazol-1-il]ciclohexancarboxilat de etil (0,91 mmol) a dat compusul din titlu (0,91 mmol, amestec de izomeri *cis/trans*) ca o pulbere albicioasă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,70 min, m/z 437,1 [M+2]⁺, 1,72 min, m/z 437,1 [M+2]⁺

4-[5-Amino-4-carbamoil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]ciclohexancarboxilat de etil

Procedeul general K, trifluoro-[[2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (1,00 mmol) și 4-[5-amino-3-(4-bromofenil)-4-carbamoil-pirazol-1-il]ciclohexancarboxilat de etil (0,91 mmol) a dat compusul din titlu (0,68 mmol, amestec de izomeri *cis/trans*) ca pulbere albă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,57 min, m/z 520,3 [M+H]⁺, 1,59 min, m/z 520,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,63 min, m/z 520,3 [M+H]⁺, 3,67 min, m/z 520,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ) 8,73 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,52-7,38 (m, 5H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,35 (s, 0,8H), 6,33 (s, 1,2H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,18-4,03 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,73-2,29 (m, 1H), 2,22-2,11 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,92-1,42 (m, 6H), 1,23-1,15 (m, 3H)

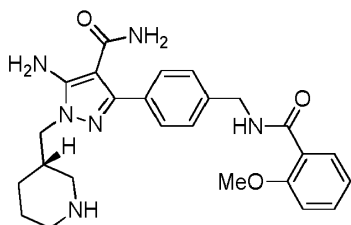
Exemplul 41: 5-Amino-1-[(1S*,3S*)-3-fluorociclopentil]-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-1-[(1S*,3S*)-3-fluorociclopentil]-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

(Dietilamino)sulf trifluorură (0,96 mmol) s-a adăugat în picătură la o soluție de 5-amino-1-[(1S*,3R*)-3-hidroxociclopentil]-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă (0,24 mmol) în DCM (2 mL), răcit la - 20 °C. Amestecul de reacție a fost lăsat să revină la RT și apoi agitat timp de încă 2 h. Amestecul a fost diluat cu DCM și apoi stins cu NaHCO₃ apos saturat. Stratul apos a fost extras cu DCM. Straturile organice au fost combinate, filtrate pe o frită hidrofobă și concentrate sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel, eluând cu MeOH 0-10% în DCM. Purificarea suplimentară prin cromatografie cu fază inversă eluând cu MeCN 30-80% în apă conținând 0,1% acid formic a dat compusul din titlu (0,02 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,49 min, m/z 452,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,39 min, m/z 452,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,72 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 1,8, 7,7, 1H), 7,50-7,37 (m, 5H), 7,14 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,03 (td, J = 1,0, 7,5 Hz, 1H), 6,39 (br s, 2H), 5,32 (d, J = 53,6 Hz, 1H), 4,94-4,83 (m, 1H), 4,53 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,31-1,79 (m, 6H)

Exemplul 42: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[(3S)-3-piperidil]metil]pirazol-4-carboxamidă



(3S)-3-(Metilsulfoniloximetil)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil

Procedeul general I, (3S)-3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (0,82 mmol) și clorură de metansulfonil (0,86 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluand cu EtOAc 0-50% în heptan, compusul din titlu (0,72 mmol) ca ulei incolor. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,71 min, m/z 316,1 [M+Na]⁺

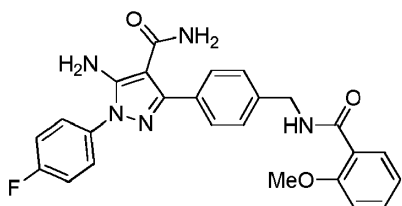
(3S)-3-[[5-Amino-4-carbamoil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]metil]piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil

Procedeul general N, 5-amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1*H*-pirazol-4-carboxamidă (0,23 mmol) și (3S)-3-(metilsulfoniloximetil)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (0,47 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel, compusul din titlu și (3S)-3-[[5-amino-4-carbamoil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-2-il]metil]piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (0,13 mmol) ca solid bej, amestec de regioizomeri. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,59 și 1,60 min, m/z 563,3 [M+H]⁺

3-Amino-5-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[(3S)-3-piperidil]metil]pirazol-4-carboxamidă și 5-amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[(3S)-3-piperidil]metil]pirazol-4-carboxamidă

(3S)-3-[[5-Amino-4-carbamoil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]metil]piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil și (3S)-3-[[5-amino-4-carbamoil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-2-il]metil]piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (0,13 mmol) s-au dizolvat în DCM (5 mL) și s-a adăugat acid trifluoroacetic (3,3 mmol). Masa de reacție a fost agitată la RT peste noapte. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost preluat cu MeOH și trecut printr-un cartuș SPE SCX, eluând cu amoniac 1 M 0-100% în MeOH. Amestecul de regioizomeri a fost apoi purificat prin HPLC semi-preparativă direcționată spre masă pentru a da 5-amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[(3S)-3-piperidil]metil]pirazol-4-carboxamidă (0,01 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,09 min, m/z 463,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,41 min, m/z 463,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,74 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,42 (s, 2H), 7,75 (dd, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,40-2,38 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,40-1,34 (m, 1H), 1,21-1,15 (m, 1H).

Exemplul 43: 5-Amino-1-(4-fluorofenil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(4-fluorofenil)pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, clorhidrat de 4-fluorofenil)hidrazină (0,68 mmol) și 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,57 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-100% în heptan, compusul din titlu (0,41 mmol) ca solid maro deschis. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,94 min, m/z 359,0 [M+2]⁺

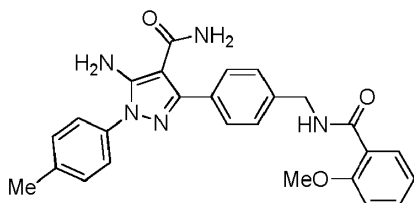
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(4-fluorofenil)pirazol-4-carbonitril (0,41 mmol) și trifluoro-[[2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,57 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluand cu EtOAc 0-100% în heptan, compusul din titlu (0,38 mmol) ca solid maro. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,69 min, m/z 442,2 [M+H]⁺

5-Amino-1-(4-fluorofenil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, *N*-[[4-[5-amină-4-ciano-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxibenzamidă (0,33 mmol) a dat, după purificare suplimentară prin HPLC semi-preparativă direcționată spre masă, compusul din titlu (0,03 mmol) obținut ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,52 min, *m/z* 460,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,45 min, *m/z* 460,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,76 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,47 (s, 2H), 4,57 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H).

Exemplul 44: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(*p*-tolil) pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(*p*-tolil)pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, clorhidrat de *p*-tolilhidrazină (0,34 mmol) și 2-[(4-bromofenil)-metoximetilen]propandinitril (0,29 mmol) a dat, după purificare suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-100% în heptan, compusul din titlu (0,29 mmol) ca un solid oranj. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,00 min, *m/z* 353,0 [M]⁺.

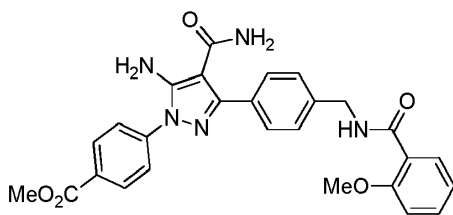
***N*-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(*p*-tolil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă**

Procedeul general K, trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]borohidru de potasiu (0,30 mmol) și 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(*p*-tolil)pirazol-4-carbonitril (0,21 mmol) a dat, după purificare în continuare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-100% în heptan, compusul din titlu (0,09 mmol) ca solid maro deschis. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,75 min, *m/z* 438,3 [M+H]⁺.

5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(*p*-tolil)pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, *N*-[[4-[5-amină-4-ciano-1-(*p*-tolil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxibenzamidă (0,09 mmol) a dat, după purificare suplimentară prin HPLC preparativă, compusul din titlu (0,01 mmol) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,57 min, *m/z* 456,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,59 min, *m/z* 456,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,76 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 5H), 7,34-7,33 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,56 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Exemplul 45: 4-[5-Amino-4-carbamoil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]benzoat de metil



4-[5-Amino-3-(4-bromofenil)-4-cianopirazol-1-il]benzoat de metil

Urmand procedeul general H, clorhidrat de 4-hidrazinilbenzoat de metil (0,55 mmol) și 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,46 mmol) au dat, după purificare suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-100% în heptan, compusul din titlu (0,27 mmol) ca un solid oranj. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,96 min, *m/z* 397,1 [M]⁺.

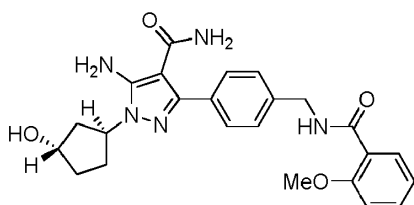
4-[5-Amino-4-ciano-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]benzoat de metil

Procedeul general K, 4-[5-amino-3-(4-bromofenil)-4-ciano-pirazol-1-il]benzoat de metil (0,27 mmol) și trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]borohidru de potasiu (0,38 mmol) au dat, după purificare suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-100% în heptan, compusul din titlu (0,20 mmol) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,70 min, 482,3 *m/z* [M+H]⁺.

4-[5-Amino-4-carbamoil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]benzoat de metil

Procedeul general M, 4-[5-amino-4-ciano-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]benzoat de metil (0,20 mmol) a dat, după purificare suplimentară prin HPLC preparativă direcționată spre masă, compusul din titlu (0,01 mmol) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,53 min, m/z 500,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,52 min, m/z 500,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,76 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,7 (s, 2H), 4,58 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

Exemplul 46: 5-Amino-1-[(1S*,3S*)-3-hidroxiciclopentil]-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



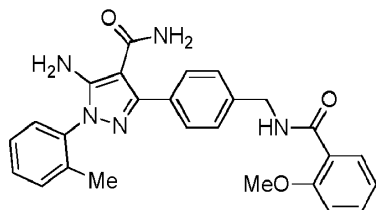
[(1S*)-3-[(1S*)-5-Amino-4-carbamoil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]ciclopentil]2,2-dimetilpropanoat

La o soluție de 5-amino-1-[(1S*,3R*)-3-hidroxiciclopentil]-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă (160 mg, 0,36 mmol) în THF (1,8 mL) s-a adăugat trifenilfosfină (0,71 mmol) și acid trimetilacetic (0,53 mmol) și s-a răcit la 0 °C. Apoi s-a adăugat azodicarboxilat de diizopropil (0,71 mmol) și amestecul s-a agitat la această temperatură timp de 15 min înainte de a-i permite să ajungă la RT și s-a agitat la această temperatură timp de 48 h. Masa de reacție a fost concentrată și apoi purificată prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluand cu EtOAc 0-100% în heptan pentru a da compusul din titlu (0,18 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,73 min, 534,3 m/z [M+H]⁺

5-Amino-1-[(1S*,3S*)-3-hidroxiciclopentil]-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

La o soluție de 2,2-dimetilpropanoat de [(1S*,3S*)-3-[5-amino-4-carbamoil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]ciclopentil] (0,22 mmol) în THF (1 mL) s-a adăugat hidroxid de litiu (1,79 mmol). Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la 80 °C timp de 4 zile, răcit și diluat cu DCM și partiționat cu apă. Amestecul a fost trecut printr-un separator de fază și stratul apos a fost extras cu DCM de câteva ori. Straturile organice au fost combinate și concentrate. Reziduul rezultat a fost purificat prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluand cu MeOH 0-10% în DCM pentru a da compusul din titlu (0,05 mmol, randament 23%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,28 min, m/z 450,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,86 min, m/z 450,3 [M+H]⁺. ¹H RMN(400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,72 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 1,8, 7,6 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,03 (td, J = 1,0, 7,5 Hz, 1H), 6,33 (br.s, 2H), 4,82 (quint, J = 8,1, 15,3 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,35-4,28 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,21-2,06 (m, 2H), 2,04-1,86 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 1H)

Exemplul 47: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(o-tolil)pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(o-tolil)pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general H, clorhidrat de o-tolilhidrazină (0,68 mmol) și 2-[(4-bromofenil)-metoximetilen]propandinitril (0,57 mmol) au dat, după purificare suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluand cu EtOAc 0-100% în heptan, compusul din titlu (0,53 mmol) ca un solid oranj. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,94 min, m/z 355,0 [M+2]⁺

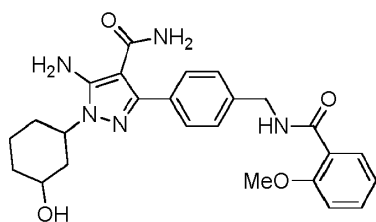
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(o-tolil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, trifluoro-[[2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru $\bar{r}$ de potasiu (0,30 mmol) $\bar{s}$ i 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(o-tolil)pirazol-4-carbonitril (0,21 mmol) au dat, dup $\bar{a}$ purificare suplimentar $\bar{a}$ prin flash cromatografie pe coloan $\bar{a}$ pe silicagel elu $\bar{a}$ nd cu EtOAc 0-100% in heptan, compusul din titlu (0,19 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES $^{+}$, Acid scurt): 1,69 min, m/z 438,3 [M+H] $^{+}$

5-Amino-3-[4-[[2-metoxibenzoilamino]metil]fenil]-1-(o-tolil)pirazol-4-carboxamid $\bar{a}$

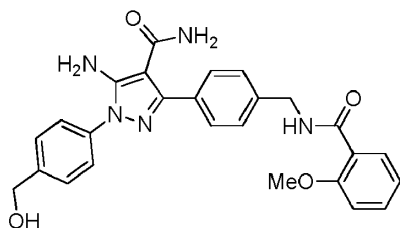
Procedeul general M, N-[[4-[5-amin $\bar{a}$ -4-ciano-1-(o-tolil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxibenзамid $\bar{a}$ (0,19 mmol) a dat, dup $\bar{a}$ purificare suplimentar $\bar{a}$ prin flash cromatografie pe coloan $\bar{a}$ pe silicagel elu $\bar{a}$ nd cu MeOH 0-10% in DCM, compusul din titlu (0,06 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES $^{+}$, Acid scurt): 1,50 min, m/z 456,3 [M+H] $^{+}$. UPLC-MS (ES $^{+}$, Acid lung): 3,42 min, m/z 456,3 [M+H] $^{+}$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,81 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,60-7,58 (m, 2H), 7,56-7,49 (m, 5H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Exemplul 48: 5-Amino-1-(3-hidroxiciclohexil)-3-[4-[[2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamid $\bar{a}$



Borohidru $\bar{r}$ de sodiu (836 mg, 22,10 mmol) s-a ad $\bar{a}$ ugat la o solu $\bar{t}$ ie de 5-amino-3-[4-[[2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(3-oxociclohexil)pirazol-4-carboxamid $\bar{a}$ (0,44 mmol) in MeOH (15 mL), r $\bar{a}$ cit la 0 $^{\circ}\text{C}$. Masa de reac $\bar{t}$ ie a fost l $\bar{a}$ s $\bar{a}$ t $\bar{a}$ s $\bar{a}$ revin $\bar{a}$ la RT $\bar{s}$ i apoi inc $\bar{a}$ lzit $\bar{a}$ la 60 $^{\circ}\text{C}$ timp de 14 h dup $\bar{a}$ ce degajarea de gaz a inc $\bar{e}$ tat. Masa de reac $\bar{t}$ ie a fost re-r $\bar{a}$ cit $\bar{a}$ la 0 $^{\circ}\text{C}$ $\bar{s}$ i s-a mai ad $\bar{a}$ ugat borohidru $\bar{r}$ de sodiu (22,1 mmol) $\bar{s}$ i masa de reac $\bar{t}$ ie s-a inc $\bar{a}$ lzit din nou la 60 $^{\circ}\text{C}$. Amestecul a fost apoi r $\bar{a}$ cit $\bar{s}$ i stins cu clorur $\bar{a}$ de amoniu, $\bar{s}$ i apoi extras cu EtOAc. Stratul organic combinat a fost uscat pe sulfat de sodiu $\bar{s}$ i concentrat sub presiune redus $\bar{a}$. Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie cu faz $\bar{a}$ invers $\bar{a}$ pentru a da compusul din titlu (0,09 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES $^{+}$, Acid scurt): 1,30 min, m/z 464,3 [M+H] $^{+}$. UPLC-MS (ES $^{+}$, Acid lung): 2,90 min, m/z 464,3 [M+H] $^{+}$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,73 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,37 (m, 5H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,04 (td, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,17-4,06 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56-3,45 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,61-1,51 (m, 1H), 1,39-1,21 (m, 1H), 1,15-1,01 (m, 1H).

Exemplul 49: 5-Amino-1-[4-(hidroximetil)fenil]-3-[4-[[2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamid $\bar{a}$

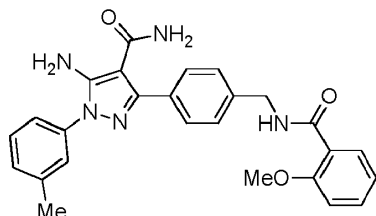


La o solu $\bar{t}$ ie de acid 4-[5-amino-4-carbamoi-3-[4-[[2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]benzoic (0,05 mmol) in THF (3 mL) s-a ad $\bar{a}$ ugat boran dimetilsulfur $\bar{a}$ (0,24 mmol). Amestecul de reac $\bar{t}$ ie a fost agitat la RT timp de 5 ore, stins prin ad $\bar{a}$ ugarea unei solu $\bar{t}$ ii saturate de clorur $\bar{a}$ de amoniu (1 mL) $\bar{s}$ i parti $\bar{t}$ ionat. Stratul apos a fost extras cu EtOAc.

Extrac $\bar{t}$ ele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, $\bar{s}$ i concentrate sub presiune redus $\bar{a}$. Reziduul rezultat a fost purificat prin HPLC semi-preparativ $\bar{a}$ direc $\bar{t}$ ionat $\bar{a}$ spre mas $\bar{a}$ pentru a da compusul din titlu (0,01 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES $^{+}$, Acid scurt): 1,31 min, m/z 472,3 [M+H] $^{+}$. UPLC-MS (ES $^{+}$, Acid lung): 2,95 min, m/z 472,3 [M+H] $^{+}$. ^1H RMN (400

MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,75 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 4H), 7,51-7,41 (m, 5H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,44 (s, 2H), 5,35-5,27 (m, 1H), 4,60-4,52 (m, 4H), 3,90 (s, 3H).

Exemplul 50: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(*m*-tolil) pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(*m*-tolil)pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoximetilen]propandinitril (0,29 mmol) și *m*-tolilhidrazină (0,34 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluand cu EtOAc 0-80% în heptan, compusul din titlu (0,21 mmol) ca un solid oranj. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 2,02 min, m/z 353,0 $[M]^+$

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(*m*-tolil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

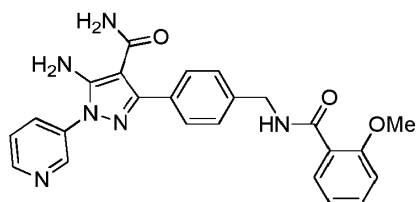
Procedeul general K, trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,39 mmol) și 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(*m*-tolil)pirazol-4-carbonitril (0,20 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluand cu EtOAc 10-100% în heptan, compusul din titlu (0,19 mmol) ca un solid alburii. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,76 min, m/z 438,3 $[M+H]^+$

5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(*m*-tolil)pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, N-[[4-[5-amină-4-ciano-1-(*m*-tolil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxibenzamidă (0,19 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluand cu MeOH 0-10% în DCM, compusul din titlu (0,02 mmol). UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,57 min, m/z 456,3 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , Acid lung): 3,59 min, m/z 456,3 $[M+H]^+$.

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,75 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,51-7,37 (m, 6H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,46 (s, 2H), 4,56 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Exemplul 51: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(3-piridil) pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(3-piridil)pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H fără trietilamină, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,42 mmol) și 3-piridilhidrazină (0,46 mmol) au dat compusul din titlu (0,42 mmol) ca solid alb. LC-MS (ES^+ , Acid scurt): 5,21 min, m/z 339,9 $[M]^+$

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(3-piridil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(3-piridil)pirazol-4-carbonitril (0,42 mmol) și trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,46 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluand cu MeOH 0-5% în DCM, compusul din titlu (0,30 mmol) ca un solid alburii. LC-MS (ES^+ , Acid scurt): 4,44 min, m/z 425,1 $[M+H]^+$

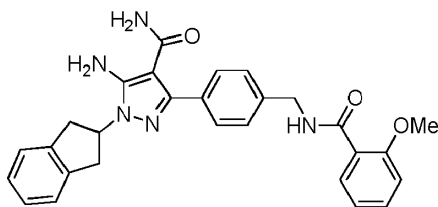
5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(3-piridil)pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, N-[[4-[5-amină-4-ciano-1-(3-piridil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxibenzamidă (0,14 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluand cu MeOH 0-10% în DCM, compusul din titlu (0,10 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,29 min, m/z 443,4 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , Acid lung): 2,86 min, m/z 443,1 $[M+H]^+$

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,86 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,76 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 8,60 (dd, $J =$

4,9, 1,6 Hz, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,60-7,54 (m, 3H), 7,50-7,44 (m, 3H), 7,17-7,14 (m, 1H) 7,03 (td, $J = 7,7, 1,1$ Hz, 1H), 6,63 (br s, 2H), 4,56 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H)

Exemplul 52: 5-Amino-1-indan-2-il-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil] pirazol-4-carboxamidă



N-(Indan-2-ilidenamino)carbamat de *terț*-butil

Procedeul general E, 2-indanonă (1,14 mmol) și carbazat de *terț*-butil (1,36 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-80% în heptan, compusul din titlu (0,89 mmol) ca solid galben pal. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 9,54 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 1,47 (s, 9H).

Clorhidrat de indan-2-ilhidrazină

N-(Indan-2-ilidenamino)carbamat de *terț*-butil (0,89 mmol) a fost dizolvat în THF (5 mL) și s-a adăugat o soluție de complex boran sulfură de dimetil (2 M în THF, 1,52 mmol) Masa de reacție a fost agitată la RT timp de 2 ore până când TLC a arătat consumul complet al materiei prime. Masa de reacție a fost stinsă cu o soluție apoasă saturată de NH_4Cl și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu DCM, și extractele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat cu o soluție de acid clorhidric (1,25 M în MeOH, 9,04 mmol), și masa de reacție a fost agitată la RT timp de 16 h. Masa de reacție a fost concentrată sub presiune redusă pentru a da clorhidrat de indan-2-ilhidrazină brut (0,89 mmol). UPLC-MS: (ES^+ , Acid scurt): 0,83 min, m/z 149,0 [$\text{M}-\text{HCl}+\text{H}$] $^+$

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-indan-2-il-pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,68 mmol) și clorhidrat de indan-2-ilhidrazină (0,82 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-80% în heptan, compusul din titlu (0,45 mol) ca un solid oranj.

UPLC-MS: (ES^+ , Acid scurt): 2,09 min, m/z 381,1 [$\text{M}+2$] $^+$

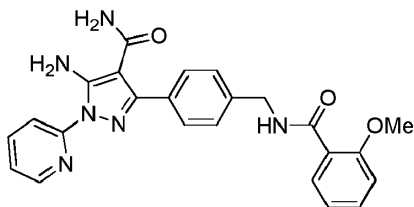
N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-indan-2-il-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-indan-2-il-pirazol-4-carbonitril (0,45 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,63 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-100% în heptan, compusul benzamidă din titlu (0,34 mol) ca un solid alburui. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,27 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 8,24-8,19 (m, 1H), 7,91-7,89 (m, 2H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 4H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 5,09-5,01 (m, 1H), 4,73 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,61 (dd, $J = 16,1, 7,1$ Hz, 2H), 3,45 (dd, $J = 16,4, 8,7$ Hz, 2H).

5-Amino-1-indan-2-il-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, *N*-[[4-(5-amino-4-ciano-1-indan-2-il-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxibenzamidă (0,11 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană eluând cu MeOH 0-10% în DCM, compusul din titlu (0,03 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,65 min, m/z 482,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. UPLC-MS (ES^+ , Acid lung): 3,85 min, m/z 482,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,72 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 6,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,50-7,38 (m, 5H), 7,25-7,23 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 3H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,45 (s, 2H), 5,23-5,15 (m, 1H), 4,53 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,39-3,28 (m, 4H).

Exemplul 53: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(2-piridil) pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(2-piridil)pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H fără trietilamină, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (1,24 mmol) și 2-hidrazinopiridină (1,36 mmol) au dat compusul din titlu brut (1,24 mmol, asumat cantitativ) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,03 min, m/z 340,1 [M]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2-piridil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

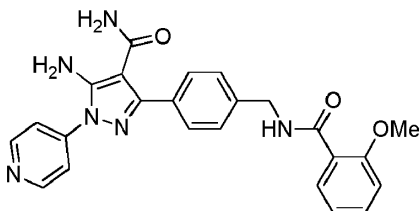
Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2-piridil)pirazol-4-carbonitril (0,44 mmol) și trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,48 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-10% în DCM, compusul din titlu (0,31 mmol, randament 70%) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,77 min, m/z 425,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(2-piridil)pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2-piridil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxibenzamidă (0,31 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-10% în DCM, compusul din titlu (0,10 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,60 min, m/z 443,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,67 min, m/z 443,1 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,77 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,49-8,47 (m, 1H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,69 (br s, 2H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,51-7,46 (m, 3H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,04 (td, J = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H).

Exemplul 54: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(4-piridil)pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(4-piridil)pirazol-4-carbonitril

Urmând procedeul general H fără trietilamină, 4-piridilhidrazină (1,44 mmol) și 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (1,31 mmol) au dat compusul din titlu brut (1,31 mmol) ca solid alb. LC-MS (ES⁺, Acid scurt): 4,66 min, m/z 341,9 [M+2]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

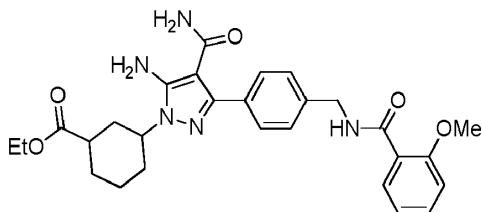
Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(4-piridil)pirazol-4-carbonitril (0,44 mmol) și trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,48 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-10% în DCM, compusul din titlu (0,36 mmol) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,37 min, m/z 425,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(4-piridil)pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, N-[[4-[5-amină-4-ciano-1-(4-piridil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxibenzamidă (0,36 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-10% în DCM, compusul din titlu (0,13 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,19 min, m/z 443,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,67 min, m/z 443,1 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,76 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,69-8,67 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,03 (td, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 6,81 (br s, 2H), 4,57 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H).

Exemplul 55: 3-[5-Amino-4-carbamoi]-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil] pirazol-1-il]ciclohexancarboxilat de etil (izomer 1)



3-(*tert*-Butoxycarbonylhydrazono)ciclohexancarboxilat de etil

Procedeul general E, 3-oxociclohexancarboxilat de etil (5,04 mmol) și carbazat de *tert*-butil (5,30 mmol) s-au agitat timp de 3 ore la RT. Amestecul de reacție a fost stins cu MeOH și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu DCM și spălat cu o soluție apoasă saturată de NH₄Cl. Stratul organic a fost trecut printr-un separator de fază și concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu brut (3,77 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,55 min, m/z 285,1 [M+H]⁺

3-[5-Amino-3-(4-bromofenil)-4-ciano-pirazol-1-il]ciclohexancarboxilat de etil

Procedeul general O, 3-(*tert*-butoxycarbonylhydrazono)ciclohexancarboxilat de etil (3,77 mmol) și 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (3,04 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-100% în heptan, compusul din titlu (izomer 1, 1,47 mmol) și compusul din titlu (izomer 2, 1,21 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt, Izomer 1): 2,05 min, m/z 419,1 [M+2]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt, Izomer 2): 2,11 min, m/z 419,1 [M+2]⁺

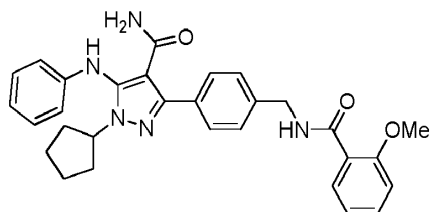
3-[5-Amino-4-ciano-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]ciclohexancarboxilat de etil (Izomer 1)

Procedeul general K, trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidruură de potasiu (1,11 mmol) și 3-[5-amino-3-(4-bromofenil)-4-ciano-pirazol-1-il]ciclohexancarboxilat de etil (izomer 1, 0,72 mmol) s-au agitat la 80 °C timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un strat de Celite® și spălat cu DCM. Soluția a fost diluată cu apă și extrasă cu DCM (×3). Straturile organice combinate au fost trecute printr-un separator de fază și concentrate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu brut (izomer 1, 0,72 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,83 min, m/z 502,3 [M+H]⁺

3-[5-Amino-4-carbamoi-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]ciclohexancarboxilat de etil (Izomer 1)

Procedeul general L, 3-[5-amino-4-ciano-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]ciclohexancarboxilat de etil (izomer 1, 0,30 mmol), a dat după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-100% în heptan, compusul din titlu (izomer 1, 0,03 mmol, 10%). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,63 min, m/z 520,4 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,76 min, m/z 520,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,73 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,39 (m, 5H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,04 (td, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 6,27 (brs, 2H), 4,55 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,34-4,25 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,01-2,94 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,93-1,43 (m, 6H), 1,22 (t, J = 6,9 Hz, 3H)

Exemplul de referință 56: 5-Anilino-1-ciclopentil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



5-Anilino-3-(4-bromofenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril

La o suspensie de 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril (0,15 mmol), acid fenilboronic (0,30 mmol) și acetat de cupru(II) (0,15 mmol) în DCM (1 mL) s-a adăugat trietilamină (0,30 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 16 h apoi concentrat sub presiune redusă. Purificarea prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 20-60% în heptan au dat compusul din titlu (0,10 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,30 min, m/z 407,0 [M]⁺

N-[[4-(5-Anilino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

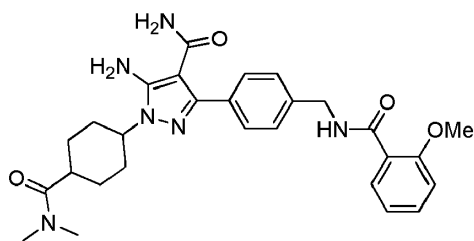
Procedeul general K, 5-anilino-3-(4-bromofenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril (0,10 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 20-80% în heptan, compusul din titlu (0,09 mmol) ca pulbere albă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,04 min, m/z 492,1 [M+H]⁺

5-Anilino-1-ciclopentil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-(5-anilino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxibenzamidă (0,09 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-3% în DCM, compusul din titlu (0,07 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,88 min, m/z 510,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 4,47 min, m/z 510,2 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,71 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,22-7,09 (m, 4H), 7,08-6,95 (m, 2H), 6,80-6,72 (m, 1H), 6,61 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,67-4,57 (m, 1H), 4,53 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,01-1,76 (m, 6H), 1,63-1,48 (m, 2H).

Exemplul 57: 5-Amino-1-[4-(dimetilcarbamoil)ciclohexil]-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă (Izomeri 1, Exemplul 57a, și 2, Exemplul 57b)

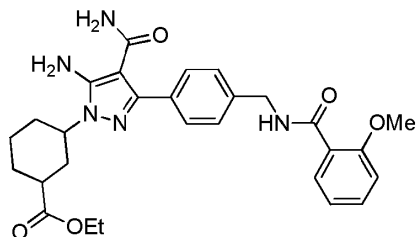


5-Amino-1-[4-(dimetilcarbamoil)ciclohexil]-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

O soluție de anhidridă propilfosonică (50 % în greutate în EtOAc, 0,14 mmol) s-a adăugat la o soluție de dimetilamină (2 M în THF, 0,92 mmol), N,N-diizopropiletilamină (0,27 mmol) și acid 4-[5-amino-4-carbamoil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]ciclohexancarboxilic (0,09 mmol) în THF (0,50 mL). Amestecul de reacție a fost încălzit la 40 °C și agitat timp de 16 h. Suplimentar s-au adăugat secvențial dimetilamină (2 M în THF, 0,92 mmol), N,N-diizopropiletilamină (0,27 mmol) și o soluție de anhidridă propilfosonică (50 % în greutate în EtOAc, 0,14 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la 40 °C timp de 48 h, și apoi răcit la RT. Amestecul de reacție a fost partiționat între apă și DCM. Stratul apos a fost extras cu DCM (?3). Extractele organice combinate au fost filtrate printr-o frită hidrofobă și toate volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Purificarea suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-8% în DCM a dat compusul din titlu (izomer 1: 0,04 mmol, randament 42%) și compusul din titlu (izomer 2: 0,02 mmol) obținuți ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt; izomer 1): 1,40 min, m/z 519,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung; izomer 1): 3,71 min, m/z 519,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ, izomer 1): 8,73 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 5H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,30 (s, 2H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,21-4,10 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,22-2,08 (m, 2H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H).

UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt; izomer 2): 1,37 min, m/z 519,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung; izomer 2): 3,67 min, m/z 519,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ, izomer 2): 8,74 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,52-7,37 (m, 5H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,35 (s, 2H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,20-4,06 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,73-2,61 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 4H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,62-1,44 (m, 2H).

Exemplul 58: 3-[5-Amino-4-carbamoil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]ciclohexancarboxilat de etil (Izomer 2)



5 Procedeu general K, 3-[5-amino-3-(4-bromofenil)-4-ciano-pirazol-1-il]ciclohexancarboxilat de etil (izomer 2, 0,72 mmol) și trifluoro-[[2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidruă de potasiu (1,11 mmol) au dat compusul din titlu brut (izomer 2, 0,72 mmol, randament cantitativ asumat). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,78 min, m/z 502.3 [M+H]⁺

15
20

Procedeu general L, 3-[5-amino-4-ciano-3-[4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazol-1-il]ciclohexancarboxilat de etil (izomer 2, 0,30 mmol) a dat după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-10% în DCM, compusul din titlu (izomer 2, 0,02 mmol, 6 randament %). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,78 min, m/z 520,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 4,23 min, m/z 520,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,74 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 5H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,04 (td, *J* = 7,5, 0,7 Hz, 1H), 6,35 (br s, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,23-4,12 (m, 1H), 4,11-4,02 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,94-1,66 (m, 5H), 1,51-1,36 (m, 1H), 1,35-1,21 (m, 1H), 1,17 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

25 ***N*-[(3-Oxoindan-1-iliden)aminocarbamat de *tert*-butil]**

Procedeu general E, 1,3-indandionă (1,37 mmol) și carbazat de *terț*-butil (1,44 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 10-50% în heptan, compusul din titlu (0,86 mmol, randament 62%) ca solid galben. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 10,19 (s, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 1,50 (s, 9H).

Procedeu general F, *N*-[(3-oxoindan-1-iliden)amino]carbamat de *terț*-butil (0,75 mmol) a dat compusul din titlu brut (0,57 mmol) ca ulei incolor. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,41 min, m/z 285,1 [M+Na]⁺

La o soluție de *N*-[(3-oxoindan-1-il)amino]carbamat de *terf*-butil (0,57 mmol) în DCM (5 mL) s-a adăugat TFA (60 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 1 oră și concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu brut (0,57 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7,89-7,35 (m, 4H), 5,21-5,10 (m, 1H), 3,19-3,05 (m, 1H), 2,88-2,75 (m, 1H)

Urmand procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,46 mmol) și [(3-oxoindan-1-il)amino]amoniu; 2,2,2-trifluoroacetat (0,10 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-80% in heptan, compusul din titlu (0,10 mmol) ca un solid oranj. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,84 min, m/z 394,9 [M+2]⁺

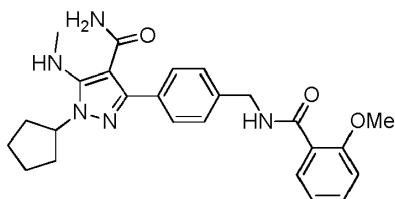
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(3-oxoindan-1-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(3-oxoindan-1-il)pirazol-4-carbonitril (0,1 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,13 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-100% în heptan, compusul din titlu (0,03 mmol) ca solid maro. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,63 min, m/z 478,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(3-oxoindan-1-il)pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(3-oxoindan-1-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,03 mmol) a dat, după purificare prin HPLC semi-preparativă direcționată spre masă, compusul din titlu (0,02 mmol) ca solid bej. UPLC-CMS (ES⁺, Acid scurt): 1,47 min, m/z 496,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,74 min, m/z 496,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,69 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 3H), 7,56 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,34 (s, 4H), 7,14 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,72 (s, 2H), 6,20 (dd, J = 7,7, 3,5 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,25 (dd, J = 18,5, 7,6 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 18,6, 3,4 Hz, 1H).

Exemplul de referință 60: 1-Ciclopentil-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil) amino]metil]fenil]-5-(metilamino)pirazol-4-carboxamidă



3-(4-Bromofenil)-1-ciclopentil-5-(metilenamino)pirazol-4-carbonitril

La o soluție de 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril (0,30 mmol) dizolvat în MeOH (3 mL) s-a adăugat paraformaldehidă (0,91 mmol) și metoxid de sodiu (25% în greutate în MeOH, 1,81 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la reflux timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost răcit la RT și apoi partiționat între DCM și apă. Stratul apos a fost extras cu DCM (×3), și straturile organice combinate au fost trecute printr-o frită hidrofobă și concentrate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu brut (0,30 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,09 min, m/z 377,0 [M+MeOH+2]⁺

3-(4-Bromofenil)-1-ciclopentil-5-(metilamino)pirazol-4-carbonitril

La o soluție de 3-(4-bromofenil)-1-ciclopentil-5-(metilamino)pirazol-4-carbonitril (0,30 mmol) în MeOH (3 mL) s-a adăugat la 0 °C borohidru de sodiu (3,02 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 72 h. Apoi acesta a fost stins cu grijă cu o soluție apoasă saturată de NH₄Cl. Stratul apos a fost apoi extras cu DCM (×3), și straturile organice combinate au fost trecute printr-o frită hidrofobă și concentrate sub presiune redusă. Purificarea prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 20-60% în heptan a dat compusul din titlu (0,20 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,14 min, m/z 347,0 [M+2]⁺

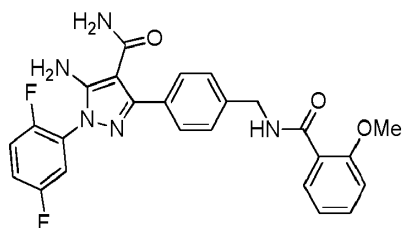
N-[[4-[4-Ciano-1-ciclopentil-5-(metilamino)pirazol-3-il]fenil]metil]-1-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 3-(4-bromofenil)-1-ciclopentil-5-(metilamino)pirazol-4-carbonitril (0,20 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,22 mmol) au dat, după purificare prin cromatografie pe coloană de silicagel eluând cu EtOAc 20-60% în heptan, compusul din titlu (0,11 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,85 min, m/z 430,1 [M+H]⁺

1-Ciclopentil-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-5-(metilamino)pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-[4-ciano-1-ciclopentil-5-(metilamino)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,11 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-4% în DCM și cromatografie cu fază inversă pe coloană eluând cu MeCN 20-70% în apă conținând 0,1% acid formic, compusul din titlu (0,05 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,67 min, m/z 448,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 4,30 min, m/z 448,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,71 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 3H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 5,85-5,81 (m, 1H), 4,73-4,64 (m, 1H), 4,52 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,83 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 2,06-1,89 (m, 4H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 2H).

Exemplul 61: 5-Amino-1-(2,5-difluorofenil)-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,5-difluorofenil)pirazol-4-carbonitril

5 Urmand procedeul general H la RT, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,76 mmol) și (2,5-difluorofenil)hidrazină (0,76 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluand cu EtOAc 0-60% în heptan, compusul din titlu (0,24 mmol) ca solid bej. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,92 min, m/z 375,0 [M]⁺

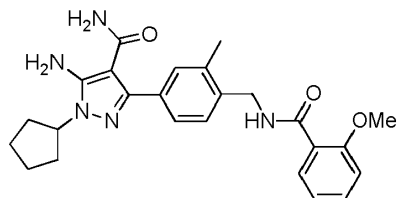
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2,5-difluorofenil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

10 Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,5-difluorofenil)pirazol-4-carbonitril (0,24 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,26 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-10% în DCM, compusul din titlu (0,24 mmol) ca rășină galben închis. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,68 min, m/z 460,2 [M+H]⁺

5-Amino-1-(2,5-difluorofenil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

15 Procedeul general M, N-[[4-[5-amină-4-ciano-1-(2,5-difluorofenil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,26 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-10% în DCM, compusul din titlu (0,03 mmol, randament 10%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,50 min, m/z 478,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,42 min, m/z 478,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,77 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 1,8, 7,7 Hz, 1H), 7,57-7,41 (m, 8H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,54 (s, 2H), 4,57 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H).

25 **Exemplul 62: 5-Amino-1-ciclopentil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]-3-metilfenil]pirazol-4-carboxamidă**



N-[(4-Bromo-2-metil-fenil)metil]-2-metoxi-benzamidă

30 La o soluție de 4-bromo-2-metil-benzonitril (5,10 mmol) dizolvat în THF (30 mL) s-a adăugat, la 0 °C, o soluție de complex boran - tetrahidrofuran (1 M în THF, 15,30 mmol). Soluția a fost agitată la 0 °C timp de 30 min înainte de a fi încălzită la RT și agitată timp de 18 h. Masa de reacție a fost stinsă în picătură cu MeOH. Volatilele au fost concentrate sub presiune redusă și reziduul a fost partiționat cu o soluție apoasă de NaOH (1 M) și EtOAc. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, și concentrat sub presiune redusă pentru a da 4-bromo-2-metil-fenil)metanamină brută, care a fost apoi dizolvată în THF (20 mL) și s-a adăugat N,N-diizopropiletilamină (15,29 mmol). Soluția a fost răcită la 0 °C înainte de a adăuga clorură de 2-metoxibenzoil (5,61 mmol). Ea a fost apoi agitată la 0 °C timp de 20 min înainte ca masa de reacție să fie încălzită la RT și agitată timp de 16 h. Masa de reacție a fost stinsă cu o soluție apoasă saturată de NH₄Cl, prelucrată, și purificată (cromatografie pe coloană, EtOAc 0-30 % în heptan) pentru a da compusul din titlu (2,49 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,85 min, m/z 336,1 [M+2]⁺

2-Metoxi-N-[[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil] benzamidă

45 Procedeul general R, N-[(4-bromo-2-metil-fenil)metil]-2-metoxi-benzamidă (2,49 mmol) a dat compusul din titlu brut (2,49 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,95 min, m/z 382,2 [M+H]⁺

N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)-2-metil-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general D, 2-metoxi-*N*-[[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]benzamidă (2,04 mmol) a dat, după purificare (flash cromatografie pe coloană, EtOAc 0-100% în heptan) compusul din titlu (0,48 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,40 min, m/z 362,3 [M+H]⁺

5 ***N*-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-2-metil-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă**

Carbonat de cesiu (0,63 mmol) s-a adăugat la un amestec de *N*-[[4-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)-2-metil-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,48 mmol) și bromociclopentan (0,53 mmol) în DMF (5 mL). Masa de reacție a fost încălzită la 80 °C timp de 16 h. După prelucrare și purificare prin flash cromatografie pe coloană eluând cu MeOH 0-1% în DCM, a fost obținut compusul din titlu (0,15 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,81 min, m/z 430,1 [M+H]⁺

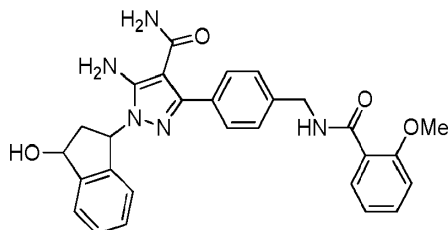
10 **5-Amino-1-ciclopentil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]-3-metil-fenil]pirazol-4-carboxamidă**

Procedeul general L, *N*-[[4-(5-amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-2-metil-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,15 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 25-100% în heptan, compusul din titlu (0,04 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,70 min, m/z 448,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 4,04 min, m/z 448,1 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,61 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,64-4,56 (m, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,03-1,84 (m, 4H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 2H).

Exemplul 63: 5-Amino-1-(3-hidroxiindan-1-il)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

25



***N*-[(3-Hidroxiindan-1-il)amino]carbamat de *tert*-butil**

N-[(3-Oxoindan-1-iliden)amino]carbamat de *tert*-butil (0,58 mmol) a fost dizolvat în THF (5 mL) și s-a adăugat o soluție de complex boran dimetil sulfură (2 M în THF, 3,45 mmol). Masa de reacție a fost agitată la RT timp de 14 h. S-a adăugat o soluție apoasă saturată de NH₄Cl și după prelucrare și concentrare a fost obținut compusul din titlu brut (0,57 mmol) ca solid oranj pal. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,57 min, m/z 287,0 [M+Na]⁺

[(3-Hidroxiindan-1-il)amino]amoniu; 2,2,2-trifluoroacetat

La o soluție de *N*-[(3-hidroxiindan-1-il)amino]carbamat de *tert*-butil (0,57 mmol) în DCM (5 mL) s-a adăugat acid trifluoroacetic (57 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 1 oră. Volatilele au fost concentrate sub presiune redusă pentru a da [(3-hidroxiindan-1-il)amino]amoniu; 2,2,2-trifluoroacetat brut (0,57 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7,57-7,31 (m, 4H), 5,04-4,99 (m, 1H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H)

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxiindan-1-il)pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,46 mmol) și [(3-hidroxiindan-1-il)amino]amoniu; 2,2,2-trifluoroacetat (0,55 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-80% în heptan, compusul din titlu (0,28 mmol) ca un solid oranj. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,87 min, 396,9 [M+2]⁺

***N*-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(3-hidroxiindan-1-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă**

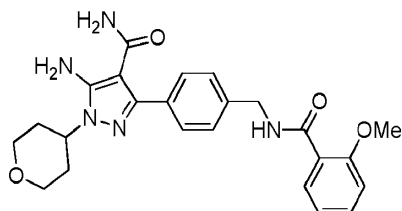
Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(3-hidroxiindan-1-il)pirazol-4-carbonitril (0,28 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,39 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-100% în heptan, compusul din titlu (0,25 mmol) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,75 min, m/z 480,1 [M+H]⁺

50 **5-Amino-1-(3-hidroxiindan-1-il)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă**

Procedeul general L, *N*-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(3-hidroxiindan-1-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,10 mmol) a dat, după purificare prin HPLC semi-preparativă direcționată spre masă, compusul din titlu (0,05 mmol) ca solid bej. UPL-CMS (ES⁺, Acid scurt):

1,60 min, m/z 498,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,68 min, m/z 498,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,71 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,50-7,36 (m, 6H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,05-7,00 (m, 2H), 6,58 (s, 2H), 5,76-5,71 (m, 1H), 5,68 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,06-5,01 (m, 1H), 4,52 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,89-2,82 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 1H)

Exemplul 64: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă



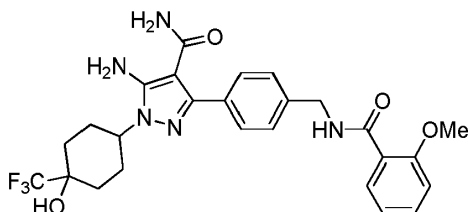
N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carbonitril (0,27 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,30 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-10% în DCM, compusul din titlu (0,19 mmol, randament 72%) ca rășină galben închis. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,51 min, m/z 432,3 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,33 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-10% în DCM urmată de purificare prin cartuş SPE SCX eluand cu MeOH, compusul din titlu (0,15 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,56 min, m/z 450,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,57 min, m/z 450,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,77 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 5H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,40-4,32 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,46-3,40 (m, 2H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 2H).

Exemplul 65: 5-Amino-1-[4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



8-(Trifluorometil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol

La o soluție de 1,4-ciclohexandion monoetilen acetal (6,40 mmol) în THF anhidru (20 mL) s-a adăugat, sub o atmosferă de azot la 0 °C, trimetil(trifluorometil)silan (12,8 mmol) urmat de fluorură de tetrabutilamoniu (1,0 M în THF, 13,4 mmol). Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la 25 °C și agitat timp de 2 ore. Apoi s-a adăugat o soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (10 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 min și apoi concentrat sub presiune redusă. Prelucrarea și purificarea au dat compusul din titlu (5,83 mmol) ca ulei galben pal. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 4,00-3,92 (m, 4H), 1,97-1,88 (m, 4H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,69-1,67 (m, 2H).

4-Hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexanonă

La o soluție de 8-(trifluorometil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (5,84 mmol) în acetonă (29 mL) s-a adăugat acid clorhidric (4 M, 8,75 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 18 h la RT și, după prelucrare și purificare, a dat compusul din titlu (5,12 mmol) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 6,26 (br s, 1H), 2,62-2,52 (m, 2H), 2,19-2,15 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,79-1,62 (m, 2H).

N-[[4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexiliden]amino]carbamate de tert-butil

Procedeul general E, 4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexanonă (5,12 mmol) a dat compusul din titlu (2,29 mmol) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 9,60 (br s, 1H), 6,02 (br s, 1H), 2,83-2,79 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 2H), 2,24-2,20 (m, 1H), 1,85-1,79 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

5 **5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-[4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexil]pirazol-4-carbonitril**

Procedeul general O, *N*-[[4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexiliden]amino]carbamate de *terț*-butil (2,29 mmol) și 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,89 mmol) au dat compusul din titlu (0,12 mmol) ca solid galben. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,94 min, m/z 430,9 $[\text{M}+2]^+$

10 **N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-[4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexil]pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă**

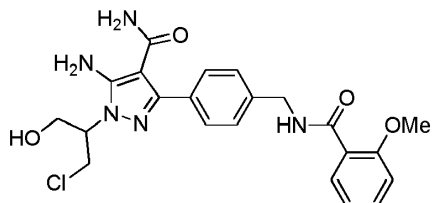
Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-[4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexil]pirazol-4-carbonitril (0,42 mmol) și trifluoro-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidru de potasiu (0,46 mmol) au dat compusul din titlu (0,24 mmol) ca un solid alburui. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,82 min, m/z 514,1 $[\text{M}+H]^+$

15 **5-Amino-1-[4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă**

Procedeul general L, *N*-[[4-[5-amino-4-ciano-1-[4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexil]pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,24 mmol) a dat compusul din titlu (0,095 mmol) ca un solid galben pal. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,68 min, m/z 532,1 $[\text{M}+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , Acid lung): 3,91 min, m/z 532,1 $[\text{M}+H]^+$

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,73 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,50-7,39 (m, 5H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,04 (td, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 6,34 (br s, 2H), 5,86 (br s, 1H), 4,54 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,18-4,11 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,18-2,07 (m, 2H), 1,85-1,83 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 4H).

25 **Exemplul 66: 5-Amino-1-[1-(clorometil)-2-hidroxi-etil]-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă**



30 **N-(Oxetan-3-ilidenamino)carbamate de *terț*-butil**

Urmand procedeul general E, 3-oxetanonă (6,94 mmol) și carbazat de *terț*-butil (7,29 mmol) au dat, după spălarea produsului brut cu heptan, compusul din titlu (4,51 mmol) ca solid alb. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 10,25 (s, 1H), 5,19-5,15 (m, 4H), 1,43 (s, 9H)

35 **N-(Oxetan-3-ilamino)carbamate de *terț*-butil**

Urmand procedeul general F, *N*-(oxetan-3-ilidenamino)carbamate de *terț*-butil (4,40 mmol) a dat după 2 zile compusul din titlu (3,84 mmol) ca ulei incolor. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,38 (s, 1H), 4,96-4,94 (m, 1H), 4,51 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,37 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,07-3,99 (m, 1H), 1,40 (s, 9H) Oxetan-3-ilhidrazină clorhidrat

40 Urmand procedeul general G, *N*-(oxetan-3-ilamino)carbamate de *terț*-butil (3,84 mmol) a dat compusul din titlu (2,88 mmol) ca ulei maro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 3,81-3,71 (m, 2H), 3,61-3,53 (m, 2H), 3,25-3,19 (m, 1H)

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-[1-(clorometil)-2-hidroxi-etil]pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general H la 85 °C timp de 2 ore, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,38 mmol) și clorhidrat de oxetan-3-ilhidrazină (0,46 mmol) au dat compusul din titlu (0,21 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,76 min, m/z 357,1 $[\text{M}+2]^+$

45 **N-[[4-[5-Amino-1-[1-(clorometil)-2-hidroxi-etil]-4-ciano-pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă**

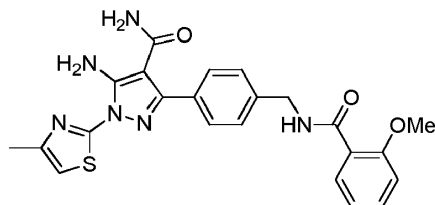
Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-[1-(clorometil)-2-hidroxi-etil]pirazol-4-carbonitril (0,20 mmol) și trifluoro-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidru de potasiu (0,28 mmol) au dat compusul din titlu (0,13 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,50 min, m/z 440,2 $[\text{M}]^+$

50 **5-Amino-1-[1-(clorometil)-2-hidroxi-etil]-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă**

55

Procedeul general L, *N*-[[4-[5-amino-1-[1-(clorometil)-2-hidroxi-etil]-4-ciano-pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,11 mmol) a dat compusul din titlu (0,03 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,33 min, *m/z* 458,2 [M]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,98 min, *m/z* 458,2 [M]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,74 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,41 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,42 (s, 2H), 5,11 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,59-4,52 (m, 3H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,78-3,67 (m, 2H).

Exemplul 67: 5-Amino-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(4-metiltiazol-2-il)pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(4-metiltiazol-2-il)pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general H la 85 °C timp de 2 ore, 2-[(4-bromofenil)-metoximetilen]propandinitril (0,76 mmol) și (4-metiltiazol-2-il)hidrazină (0,91 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,32 mmol) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,78 min, *m/z* 362,0 [M+2]⁺

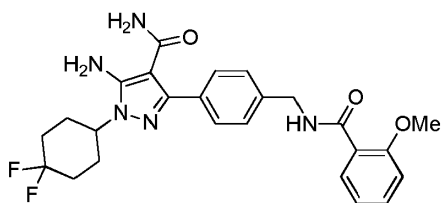
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(4-metiltiazol-2-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(4-metiltiazol-2-il)pirazol-4-carbonitril (86 mg, 0,24 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (100 mg, 0,37 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,08 mmol) ca un solid oranj. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,64 min, *m/z* 445,2 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(4-metiltiazol-2-il)pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, *N*-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(4-metiltiazol-2-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,05 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,02 mmol) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,34 min, *m/z* 463,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,01 min, *m/z* 463,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,80-8,72 (m, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 4H), 7,30-7,29 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 6,38-6,35 (m, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,59 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,14 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H)

Exemplul 68: 5-Amino-1-(4,4-difluorociclohexil)-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



Clorhidrat de (4,4-difluorociclohexil)hidrazină

La o soluție de 4,4-difluorociclohexanol (5,40 mmol) în toluen (20 mL) s-a adăugat trifenilfosfină (8,10 mmol) și di-*ter*-butilazodicarboxilat (6,48 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 h la RT sub azot. Amestecul de reacție a fost concentrat. Sa adăugat MeOH (30 mL) și apoi o soluție de acid clorhidric (4 M în 1,4-dioxan, 10,8 mL, 43,19 mmol) și amestecul a fost agitat timp de 14 h la RT. După filtrare filtratul a fost concentrat și adăugarea de EtOAc a dat compusul din titlu (3,52 mmol) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3,11-3,05 (m, 1H), 2,11-1,78 (m, 6H), 1,63-1,53 (m, 2H)

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general H la 85 °C timp de 2 ore, 2-[(4-bromofenil)-metoximetilen]propandinitril (133 mg, 0,51 mmol) și clorhidrat de (4,4-difluorociclohexil)hidrazină (113 mg, 0,61 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (114 mg, 0,30 mmol, randament 59%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,01 min, *m/z* 383,0 [M+2]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

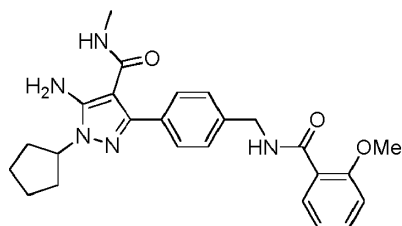
Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-4-carbonitril (0,30 mmol) și trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,45 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,26 mmol) ca un solid oranj. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,79 min, m/z 466,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-(4,4-difluorociclohexil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general L, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (160 mg, 0,34 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,11 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,71 min, m/z 484,2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 4,09 min, m/z 484,1 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,73 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,50-7,39 (m, 5H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,54 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,34-4,26 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,20-1,89 (m, 8H).

Exemplul de referință 69: 5-Amino-1-ciclopentil-3-[4-[(2-metoxibenzoil) amino]metil]fenil]-N-metil-pirazol-4-carboxamidă



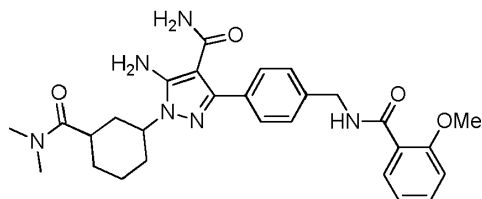
Acid 5-amino-1-ciclopentil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxilic

Un amestec de 5-amino-1-ciclopentil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxilat de etil (0,22 mmol), hidroxid de sodiu (5 M în apă, 1 mL, 5,00 mmol) și MeOH (3 mL) în THF (5 mL) a fost agitat la 80 °C timp de 48 h. Amestecul a fost apoi răcit și MeOH a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost neutralizat cu acid clorhidric (6 M) la 0 °C până când a fost observat un precipitat. Stratul apos a fost apoi extras și, după concentrare, a dat compusul din titlu brut (0,20 mmol) ca solid maro deschis. LC-MS (ES⁺, Acid scurt): 4,87 min, m/z 435,2 [M+H]⁺

5-Amino-1-ciclopentil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-N-metil-pirazol-4-carboxamidă

Acid 5-amino-1-ciclopentil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxilic (30 mg, 0,07 mmol) a fost dizolvat în DMF (3 mL) sub azot. S-au adăugat HATU (34 mg, 0,09 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (36 μL, 0,21 mmol), la RT. Amestecul a fost agitat timp de 45 min. Apoi s-a adăugat metilamină (2 M în THF, 104 μL, 0,21 mmol) și amestecul a fost agitat timp de 48 h. După prelucrare și purificare a fost obținut compusul din titlu (0,04 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,80 min, m/z 448,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 4,21 min, m/z 448,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,72 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 3H), 7,39-7,37 (m, 2H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,18-6,11 (m, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,64-4,57 (m, 1H), 4,54 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,59 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,03-1,76 (m, 6H), 1,64-1,56 (m, 2H).

Exemplul 70: 5-Amino-1-[3-(dimetilcarbamoil)ciclohexil]-3-[4-[(2-metoxibenzoil) amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă (Izomer 1)



3-[5-Amino-4-carbamoil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]ciclohexancarboxilat de litiu (Izomer 1)

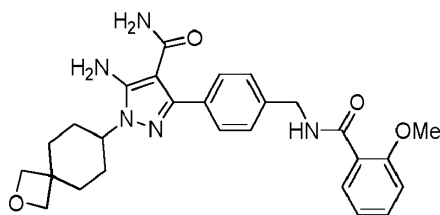
O suspensie de hidroxid de litiu (9 mg, 0,39 mmol) într-o soluție de 3-[5-amino-4-carbamoil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]ciclohexancarboxilat de etil (izomer 1, 0,19 mmol) în THF (1,5 mL) și apă (0,4 mL) a fost încălzită la 60 °C timp de 16 h. Masa de reacție a fost concentrată pentru a da compusul din titlu brut (izomer 1, 0,19 mmol,) care

a fost utilizat imediat în etapa următoare. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,60 min, m/z 492,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-[3-(dimetilcarbamoil)ciclohexil]-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă (Izomer 1)

3-[5-Amino-4-carbamoil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]ciclohexancarboxilat de litiu (izomer 1, 95 mg, 0,19 mmol), în THF (2 mL), cu o soluție de dimetilamină (2 M în THF, 0,05 mL, 0,96 mmol) și o soluție de anhidridă propilfosfonică (50 % în greutate în EtOAc, 0,34 mL, 0,57 mmol) s-au agitat la RT timp de 48 h. După prelucrare și purificare fost obținut compusul din titlu (izomer 1, 0,03 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,67 min, m/z 519. 2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,87 min, m/z 519,2 [M+H]⁺
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,74 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,51-7,38 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,24 (br s, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,54-3,42 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,89-1,51 (m, 7H).

Exemplul 71: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(2-oxaspiro [3,5]nonan-7-il)pirazol-4-carboxamidă



N-(2-Oxaspiro[3,5]nonan-7-ilidenamino)carbamate de *tert*-butil

Urmand procedeul general E, 2-oxaspiro[3,5]nonan-7-onă (120 mg, 0,86 mmol) și carbamat de *tert*-butil (136 mg, 1,03 mmol) au dat N-(2-oxaspiro[3,5]nonan-7-ilidenamino)carbamate de *tert*-butil brut (0,86 mmol) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 9,58 (s, 1H), 4,33 (s, 4H), 2,28-2,25 (m, 2H), 2,16-2,13 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(2-oxaspiro[3,5]nonan-7-il)pirazol-4-carbonitril

N-(2-Oxaspiro[3,5]nonan-7-ilidenamino)carbamate de *tert*-butil (0,85 mmol) a fost dizolvat în THF (10 mL) și s-a adăugat o soluție de complex boran dimetil sulfură (2 M în THF, 0,73 mL, 1,45 mmol). Masa de reacție a fost agitată la RT timp de 2 ore. Volatilele au fost concentrate și reziduul a fost dizolvat în DCM (5 mL), urmat de adăugare de TFA (0,88 mL, 4,27 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 0 °C timp de 1 oră și apoi la RT timp de 1 oră. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost dizolvat în EtOH (10 mL). Apoi s-au adăugat 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,65 mmol) și trietilamină (3,23 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 80 °C timp de 3 ore, apoi răcit la RT și concentrat. Purificarea a dat compusul din titlu (0,30 mmol) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,96 min, m/z 386,9 [M]⁺

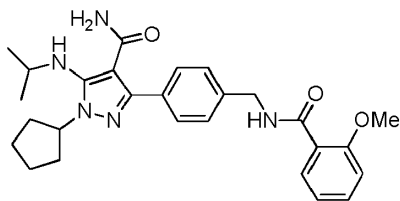
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2-oxaspiro[3,5]nonan-7-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2-oxaspiro[3,5]nonan-7-il)pirazol-4-carbonitril (0,22 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,31 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,21 mmol) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,78 min, 472,2 m/z [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(2-oxaspiro[3,5]nonan-7-il)pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2-oxaspiro[3,5]nonan-7-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,24 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,06 mmol) ca solid bej. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,65 min, m/z 490,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,89 min, m/z 490,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 4H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,54 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 2H), 1,79-1,62 (m, 4H), 1,61-1,49 (m, 2H).

Exemplul de referință 72: 1-Ciclopentil-5-(izopropilamino)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



3-(4-Bromofenil)-1-ciclopentil-5-(izopropilamino)pirazol-4-carbonitril

Amestecul de 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril (0,30 mmol), carbonat de cesiu (0,91 mmol) și 2-bromopropan (0,72 mmol) în DMF (10 mL) a fost încălzit la 50 °C timp de 16 h. După prelucrare și purificare a fost obținut compusul din titlu (0,13 mmol) ca solid maro. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 2,45 min, m/z 375,0 [M+2]⁺

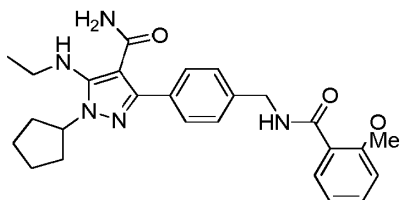
N-[[4-[4-Ciano-1-ciclopentil-5-(izopropilamino)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 3-(4-bromofenil)-1-ciclopentil-5-(izopropilamino)pirazol-4-carbonitril (0,13 mol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,18 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,12 mmol) ca solid maro deschis. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 2,18 min, m/z 458,2 [M+H]⁺

1-Ciclopentil-5-(izopropilamino)-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-[4-ciano-1-ciclopentil-5-(izopropilamino)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,12 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,05 mmol) ca solid alb. UPLC-MS: (ES⁺, Acid lung): 4,99 min, m/z 476,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,71 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 5,29 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,78-4,70 (m, 1H), 4,53 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,48-3,36 (m, 1H), 2,06-1,79 (m, 6H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Exemplul de referință 73: 1-Ciclopentil-5-(etilamino)-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



3-(4-Bromofenil)-1-ciclopentil-5-(etilamino)pirazol-4-carbonitril

Un amestec de 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril (0,30 mmol) și carbonat de cesiu (295 mg, 0,91 mmol) și iodoetan (0,36 mmol) în DMF (5 mL) a fost agitat la RT timp de 14 h. După prelucrare și purificare a fost obținut compusul din titlu (0,15 mmol) ca un solid alburui. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 2,33 min, m/z 361,0 [M+2]⁺

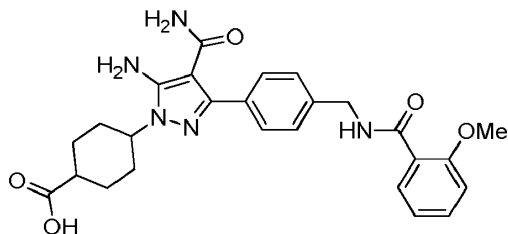
N-[[4-[4-Ciano-1-ciclopentil-5-(etilamino)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 3-(4-bromofenil)-1-ciclopentil-5-(etilamino)pirazol-4-carbonitril (0,15 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,22 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,14 mmol) ca un solid alburui. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 2,11 min, m/z 444,2 [M+H]⁺

1-Ciclopentil-5-(etilamino)-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-[4-ciano-1-ciclopentil-5-(etilamino)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,14 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,06 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 4,84 min, m/z 462,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,71 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 5,63 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,74-4,68 (m, 1H), 4,53 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,18-3,11 (m, 2H), 2,04-1,78 (m, 6H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

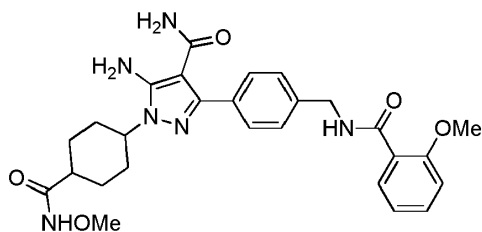
Exemplul 74: Acid 4-[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]ciclohexancarboxilic



Acid 4-[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]ciclohexancarboxilic

- 5 Hidroxid de litiu (6,16 mmol) s-a adăugat la o soluție de 4-[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]ciclohexancarboxilat de etil (0,62 mmol) în THF (3 mL) și apă (1 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la 50 °C timp de 16 h și apoi răcit la RT. Amestecul de reacție a fost acidulat la pH 2 cu acid clorhidric (1 M). Prelucrarea și purificarea au dat un amestec inseparabil de compus din titlu *cis* și *trans* (0,39 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,32 min, m/z 492,3 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,67 min, m/z 492,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ, amestec *cis/trans*): 12,1 (br s, 1H), 8,73 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,40-6,25 (m, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,17-4,04 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,64-2,10 (m, 1H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,93-1,39 (m, 6H).

- 15 **Exemplul 75: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[4-(metoxicarbamoil)ciclohexil]pirazol-4-carboxamidă**

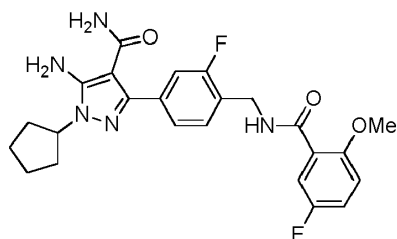


- 20 **5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[4-(metoxicarbamoil)ciclohexil]pirazol-4-carboxamidă**

- 25 O soluție de anhidridă propilfosonică (50 % în greutate în EtOAc, 0,27 mmol), *N,N*-diizopropiletilamină (0,92 mmol), clorhidrat de metoxiamină (0,22 mmol) și acid 4-[5-amino-4-carbamoyl-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]ciclohexancarboxilic (0,18 mmol) în THF (1 mL) a fost agitată la 80 °C timp de 16 h, răcită la RT. Prelucrarea și purificarea au dat compusul din titlu (0,03 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,53 min, m/z 521,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,58 min, m/z 521,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ, amestec *cis/trans*): 11,02 (s, 0,45H), 10,95 (s, 0,55H), 8,78-8,70 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,52-7,38 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,36 (s, 0,90H), 6,30 (s, 1,10H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,18-4,05 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,60-3,54 (m, 3H), 2,33-2,24 (m, 0,45H), 2,12-1,92 (s, 2,55H), 1,92-1,49 (m, 6H).

- 30 **Exemplul 76: 5-Amino-1-ciclopentil-3-[3-fluoro-4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă**

35



(4-Bromo-2-fluoro-fenil)metanamină

- 40 4-Bromo-2-fluorobenzonitril (5,00 mmol) în THF (30 mL) a fost răcit la 0 °C. O soluție de complex boran - tetrahidrofuran (1 M în THF, 15,0 mL) s-a adăugat în picătură. Soluția a fost agitată la 0 °C timp de 20 min înainte de a fi adusă la RT și agitată timp de 16 h. S-a adăugat în picătură MeOH (30 mL) și soluția a fost concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost

partiționat între o soluție apoasă de NaOH (1 M) și EtOAc. Stratul organic a fost prelucrat pentru a da compusul din titlu (5,00 mmol) ca ulei galben. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,42-7,27 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 2H), 3,65 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H).

N-[(4-Bromo-2-fluoro-fenil)metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

O soluție de (4-bromo-2-fluoro-fenil)metanamină (5,00 mmol) în THF (8 mL) s-a adăugat în picătură la un amestec de acid 5-fluoro-2-metoxiabenzic (1,03 g, 6,04 mmol), *N,N*-diizopropiletilamină (5,22 mL, 30,0 mmol) și o soluție de anhidridă propilfosfonică (50 % în greutate în EtOAc, 4,46 mL, 7,50 mmol) în THF (17 mL). Masa de reacție a fost încălzită la 80 °C timp de 4 ore. Prelucrarea și concentrarea au dat compusul din titlu (3,18 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,98 min, *m/z* 357,9 [M+2]⁺

5-Fluoro-N-[[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general R, *N*-[(4-bromo-2-fluoro-fenil)metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (3,34 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (3,30 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,14 min, *m/z* 404,0 [M+H]⁺

N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general D, 5-fluoro-*N*-[[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (1,65 mmol) și 5-amino-3-bromo-1H-pirazol-4-carbonitril (1,34 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,78 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,67 min, *m/z* 384,0 [M+H]⁺

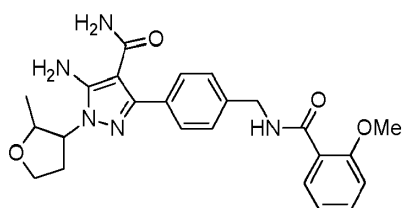
N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-2-fluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

Carbonat de cesiu (1,64 mmol), *N*-[[4-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (1,27 mmol) și bromociclopentan (1,39 mmol) în DMF (10 mL) s-au încălzit la 80 °C timp de 18 h. Prelucrarea și purificarea au dat compusul din titlu (0,21 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,04 min, *m/z* 452,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-ciclopentil-3-[3-fluoro-4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, *N*-[[4-(5-amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-2-fluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (0,11 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,07 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,93 min, *m/z* 470,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 5,12 min, *m/z* 470,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,81 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,38-7,25 (m, 3H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,67-4,58 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,03-1,84 (m, 4H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,65-1,54 (m, 2H).

Exemplul 77: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[2-metiltetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-carboxamidă (Izomer 1)



N-[(2-Metiltetrahidrofuran-3-iliden)amino]carbamate de *tert*-butil

Carbazat de *tert*-butil (11,99 mmol) și 2-metiltetrahidro-3-furanonă (9,99 mmol) în EtOH (25 mL) s-au încălzit la reflux timp de 16 h, s-au răcit și s-au concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost preluat cu DCM, spălat succesiv cu apă și o soluție saturată de NaHCO₃, uscat pe sulfat de sodiu și concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (9,99 mmol) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,22 (s, 1H), 4,39-4,31 (m, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 3,97-3,88 (m, 1H), 2,53-2,46 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,44 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

(2-Metiltetrahidrofuran-3-il)hidrazină

Procedeele generale T și U, *N*-[(2-metiltetrahidrofuran-3-iliden)amino]carbamate de *tert*-butil (9,99 mmol) a dat, după purificare prin cartuș SPE SCX eluând cu soluție de NH₃ 1 M în MeOH, (2-metiltetrahidrofuran-3-il)hidrazină (9,33 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 4,03-3,66 (m, 3H), 3,31-3,24 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,30-1,22 (m, 3H).

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (1,90 mmol) și (2-metiltetrahidrofuran-3-il)hidrazină (2,28 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu ca un

amestec inseparabil de diastereoizomeri (600 mg, 1,73 mmol, randament 91%). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt, amestec de diastereoizomeri): 2,02 min, m/z 349,0 [M+2]⁺ și 2,07 min, m/z 349,0 [M+2]⁺

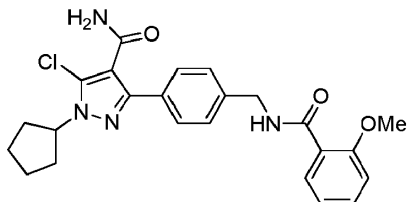
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-[2-metiltetrahidrofuran-3-il]pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)pirazol-4-carbonitril (0,86 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (1,21 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (izomer 1, 0,17 mmol) și (izomer 2, 0,32 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt, izomer 1): 1,98 min, m/z 432,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt, izomer 2): 1,96 min, m/z 432,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[2-metiltetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-carboxamidă (Izomer 1)

Urmand procedeul general L, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-[2-metiltetrahidrofuran-3-il]pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (izomer 1, 0,17 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (izomer 1, 0,09 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,03 min, m/z 450,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 4,49 min, m/z 450,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,74 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,51-7,38 (m, 5H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,43 (br s, 2H), 4,55 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,38-2,18 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Exemplul de referință 78: 5-Cloro-1-ciclopentil-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



3-(4-Bromofenil)-1H-pirazol-5-ol

O soluție de 3-(4-bromofenil)-3-oxopropanoat de etil (12,2 mmol) în EtOH (20 mL) și o soluție de hidrat de hidrazină (55-60% în apă, 12,2 mmol) a fost agitată timp de 40 min la RT. Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la reflux timp de 1 oră, apoi răcit la RT și concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu brut (12,2 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,57 min, m/z 240,6 [M+2]⁺

3-(4-Bromofenil)-5-cloro-1H-pirazol-4-carbaldehidă

La oxidarea de fosfor (29,3 mmol) s-a adăugat încet sub azot la 0 °C DMF anhidră (1,0 mL). Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la RT și agitat timp de 5 min apoi la amestecul de reacție s-a adăugat 3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-5-ol (4,18 mmol), la 0 °C. După adăugare, amestecul de reacție a fost încălzit la 85 °C timp de 24 h. Amestecul de reacție a fost răcit la RT și stins cu o soluție saturată de carbonat de potasiu (20 mL), și extras cu EtOAc (3×20 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Purificarea a dat compusul din titlu (2,31 mmol) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,99 min, m/z 286,8 [M+H]⁺

3-(4-Bromofenil)-5-cloro-1-ciclopentil-pirazol-4-carbaldehidă

Procedeul general N, 3-(4-bromofenil)-5-cloro-1H-pirazol-4-carbaldehidă (2,31 mmol), carbonat de cesiu (4,62 mmol) și bromociclopentan (3,47 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (1,35 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,49 min, m/z 354,9 [M+H]⁺

Acid 3-(4-bromofenil)-5-cloro-1-ciclopentil-pirazol-4-carboxilic

La o suspensie de 3-(4-bromofenil)-5-cloro-1-ciclopentil-pirazol-4-carbaldehidă (0,46 mmol) în apă (5 mL) s-a adăugat permanganat de potasiu (0,91 mmol) la RT. Amestecul de reacție a fost încălzit la 100 °C timp de 18 h și apoi răcit la RT, filtrat prin Celite® și spălat cu apă și EtOAc. Cele două straturi au fost separate și stratul apos a fost acidulat la pH 1 cu o soluție de HCl 1 M. Stratul apos a fost apoi extras cu EtOAc (3×20 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate sub presiune redusă pentru a da un amestec de compus din titlu și acid 3-(4-bromofenil)-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxilic (raport 1:2) (0,86 mmol) care a fost utilizat ca atare în etapa următoare. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,31 min, m/z 370,9 [M+H]⁺

3-(4-Bromofenil)-5-cloro-1-ciclopentil-pirazol-4-carboxamidă

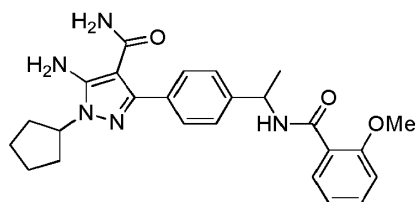
Un amestec de acid 3-(4-bromofenil)-5-cloro-1-ciclopentil-pirazol-4-carboxilic și acid 3-(4-bromofenil)-5-cloro-1H-pirazol-4-carboxilic (raport 1:2) (0,86 mmol) în clorură de tionil (4,30

mmol) a fost încălzit la 80 °C timp de 1 oră. Excesul de clorură de tionil a fost îndepărtat sub presiune redusă pentru a da un ulei maro care a fost dizolvat în DCM anhidru (1,9 mL) sub azot la 0 °C cu o baie de gheață. Hidroxid de amoniu (30 % în greutate în apă, 8,58 mmol) s-a adăugat în picătură la amestecul de reacție răcit și apoi acesta a fost agitat la RT timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost apoi diluat în DCM și spălat cu apă. Stratul apos a fost extras cu DCM (×3) și straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, separate prin filtrare și concentrate sub presiune redusă. Purificarea a dat compusul din titlu (0,10 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,24 min, m/z 369,9 [M+H]⁺

5-Cloro-1-ciclopentil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general K, 3-(4-bromofenil)-5-cloro-1-ciclopentil-pirazol-4-carboxamidă (0,10 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (29 mg, 0,11 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,03 mmol) ca un solid alburui. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,23 min, m/z 453,0 [M]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 6,07 min, m/z 453,1 [M]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,71 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,53 (br s, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,13-2,05 (m, 2H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,91 - 1,81 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H).

Exemplul 79: 5-Amino-1-ciclopentil-3-[4-[1-[(2-metoxibenzoil)amino]etil]fenil] pirazol-4-carboxamidă



N-[1-(4-Bromofenil)etil]-2-metoxi-benzamidă

O soluție de 4-bromo- α -metilbenzilamină (6,57 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (9,85 mmol) în THF anhidru (30 mL) și clorură de 2-metoxibenzoil (7,22 mmol) la 0 °C a fost apoi lăsată să revină la RT și agitată timp de 15 h. Amestecul a fost stins cu o soluție saturată de clorură de amoniu (40 mL), extras cu EtOAc (3×20 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (2×30 mL), o soluție saturată de sare (30 mL), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Purificarea suplimentară a dat compusul din titlu (6,19 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,96 min, m/z 336,1 [M+2]⁺

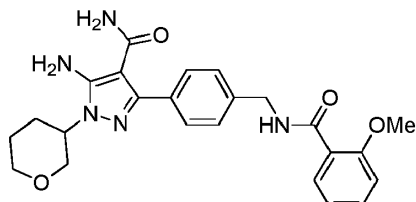
2-Metoxi-N-[1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)]fenil]etil]benzamidă

Procedeul general J, *N*-[1-(4-bromofenil)etil]-2-metoxi-benzamidă (0,90 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,87 mmol) ca un ulei portocaliu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,12 min, m/z 382,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-ciclopentil-3-[4-[1-[(2-metoxibenzoil)amino]etil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general D, 5-amino-3-bromo-1-ciclopentil-pirazol-4-carboxamidă (0,26 mmol) și 2-metoxi-*N*-[1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)]fenil]etil]benzamidă (0,26 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,03 mmol) ca solid maro deschis. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,47 min, m/z 448,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 5,82 min, m/z 448,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,50-7,42 (m, 5H), 7,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 6,30 (br s, 2H), 5,22-5,12 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,02-1,84 (m, 4H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 2H), 1,48 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H)

Exemplul 80: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carbonitril

Un procedeu general H modificat la RT, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,49 mmol) și clorhidrat de tetrahidropiran-3-ilhidrazină (0,49 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,24 mmol) ca solid bej. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,17 min, m/z 346,9 [M]⁺

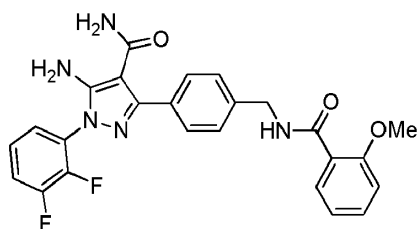
5 **N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă**

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carbonitril (0,24 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,27 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,24 mmol) ca ulei galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,99 min, m/z 432,1 [M+H]⁺

10 **5-Amino-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carboxamidă**

Procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,21 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,04 mmol) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,91 min, m/z 450,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 5,07 min, m/z 450,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,74 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 5H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,30-4,21 (m, 1H), 3,93-3,81 (m, 5H), 3,59-3,49 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,80-1,64 (m, 2H).

20 **Exemplul 81: 5-Amino-1-(2,3-difluorofenil)-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă**



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,3-difluorofenil)pirazol-4-carbonitril

25 Urmand procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,38 mmol) și (2,3-difluorofenil)hidrazină (0,46 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,29 mmol) ca un solid oranj. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,08 min, m/z 376,9 [M+2]⁺

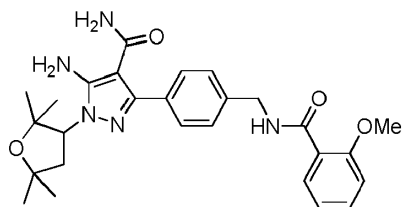
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2,3-difluorofenil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,3-difluorofenil)pirazol-4-carbonitril (0,29 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,41 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,14 mmol) ca solid gri. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,89 min, m/z 460,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-(2,3-difluorofenil)-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

35 Procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2,3-difluorofenil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,14 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,03 mmol, randament 22%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,77 min, m/z 478,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 4,21 min, m/z 478,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,76 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,66-7,34 (m, 8H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,58 (s, 2H), 4,56 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H).

40 **[00308] Exemplul 82: 5-Amino-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,5,5-tetrametiltetrahidrofuran-3-il)pirazol-4-carboxamidă**



45 **N-[[4-(2,2,5,5-Tetrametiltetrahidrofuran-3-iliden)amino]carbamate de tert-butil**

Procedeul general E, dihidro-2,2,5,5-tetrametil-3(2H)-furanonă (1,63 mmol) și carbazate de tert-butil (258 mg, 1,95 mmol) au dat compusul din titlu brut (1,62 mmol) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,11 (s, 1H), 2,47 (s, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,42 (s, 6H), 1,34 (s, 6H).

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,2,5,5-tetrametiltetrahidrofuran-3-il)pirazol-4-carbonitril

N-[(2,2,5,5-tetrametiltetrahidrofuran-3-iliden)amino]carbamat de *ter*-butil (1,62 mmol) a fost dizolvat în THF (10 mL) și s-a adăugat o soluție de complex boran dimetil sulfură (2 M în THF, 2,75 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 2 ore până când TLC a arătat consumul complet al materiei prime. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul a fost preluat cu DCM (5 mL) și s-a adăugat TFA (8,10 mmol) și amestecul a fost agitat la RT timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în EtOH (10 mL) și s-au adăugat 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,65 mmol) și trietilamină (3,23 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 80 °C timp de 24 h. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat pentru a da compusul din titlu (0,23 mmol) ca solid. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,33 min, m/z 389,0 [M]⁺

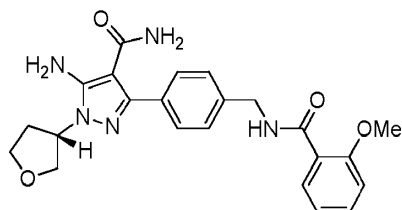
***N*-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2,2,5,5-tetrametiltetrahidrofuran-3-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă**

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,2,5,5-tetrametiltetrahidrofuran-3-il)pirazol-4-carbonitril (0,23 mmol) și trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,32 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,19 mmol) ca solid galben. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 2,09 min, m/z 474,2 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,5,5-tetrametiltetrahidrofuran-3-il)pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, *N*-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2,2,5,5-tetrametiltetrahidrofuran-3-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,19 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,10 mmol) ca solid. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,02 min, m/z 492,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 4,79 min, m/z 492,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,49-7,40 (m, 5H), 7,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,92-4,87 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,81-2,73 (m, 1H), 2,13-2,09 (m, 1H), 1,30 (s, 6H), 1,26 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Exemplul 83a: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-carboxamidă



Clorhidrat de [(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]hidrazină

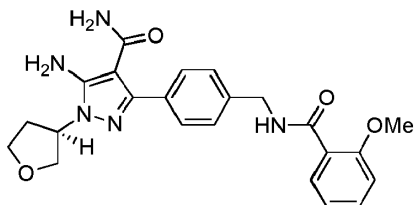
O soluție de (3*R*)-tetrahidrofuran-3-ol (11,35 mmol) în toluen (20 mL), trifenilfosfină (17,0 mmol), și di-*ter*-butilazodicarboxilat (13,6 mmol) a fost agitată sub azot la RT timp de 48 h, apoi concentrată sub presiune redusă și reziduul s-a redizolvat în MeOH (50 mL). S-a adăugat o soluție de acid clorhidric (4 M în dioxan, 90,79 mmol) și amestecul de reacție s-a agitat la RT timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost filtrat și filtratul este concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost recristalizat în EtOAc și MeOH pentru a da compusul din titlu (7,32 mmol) ca solid bej. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3,81-3,72 (m, 3H), 3,69-3,62 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H).

***N*-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă**

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-carbonitril (0,39 mmol) și trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,59 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,35 mmol) ca solid maro deschis. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,94 min, m/z 418,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, *N*-[[4-[5-amino-4-ciano-1-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,18 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,08 mmol) ca solid galben pal. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,32 min, m/z 436,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,96 min, m/z 436,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 5H), 7,15 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,39 (s, 2H), 4,93-4,90 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,00-3,92 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,83-3,79 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H).

Exemplul 83b: 5-Amino-3-[4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]pirazol-4-carboxamidă**Clorhidrat de [(3R)-tetrahydrofuran-3-il]hidrazină**

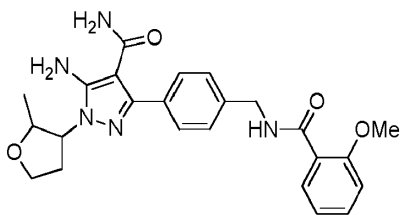
O soluție de (S)-(-)-3-hidroxitetrahydrofuran (11,4 mmol) în toluen (20 mL), trifenilfosfină (17,0 mmol) și di-*terț*-butilazodicarboxilat (13,6 mmol) la 0 °C a fost agitată timp de 48 h la RT sub azot. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Apoi s-au adăugat MeOH (50 mL) și o soluție de acid clorhidric (4 M în dioxan, 90,8 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 h la RT, și apoi filtrat. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost triturat cu EtOAc pentru a da compusul din titlu (5,4 mmol) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3,82-3,62 (m, 5H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,94-1,87 (m, 1H)

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]pirazol-4-carbonitril (0,27 mmol) și trifluoro-[[2-metoxibenzoil]amino]borohidru de potasiu (0,41 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,27 mmol) ca un solid bej. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,50 min, m/z 418,1 [M+H]⁺

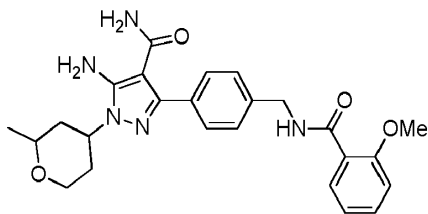
5-Amino-3-[4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,30 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,11 mmol) ca solid alb. LC-MS (ES⁺, Acid scurt): 3,94 min, m/z 436,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,96 min, m/z 436,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,50-7,39 (m, 5H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,39 (s, 2H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,01-3,92 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,82-3,77 (m, 2H), 2,28-2,23 (m, 2H).

Exemplul 84: 5-Amino-3-[4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]-1-[2-metiltetrahydrofuran-3-il]pirazol-4-carboxamidă (Izomer 2)**5-Amino-3-[4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]-1-[2-metiltetrahydrofuran-3-il]pirazol-4-carboxamidă (Izomer 2)**

Procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-[2-metiltetrahydrofuran-3-il]pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (izomer 2, 0,32 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (izomer 2, 0,07 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,85 min, m/z 450,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,02 min, m/z 450,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,51-7,39 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,39 (br s, 2H), 4,88-4,80 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,14-4,05 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,64 (q, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,54-2,44 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 1H), 0,83 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).

Exemplul 85: 5-Amino-3-[4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]-1-(2-metiltetrahidropiran-4-il)pirazol-4-carboxamidă



N-[(2-Metiltetrahidropiran-4-iliden)amino]carbamate de *tert*-butil

Procedeul general E, 2-metildihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-onă (2,03 mmol) și carbazat de *tert*-butil (2,23 mmol) au dat compusul din titlu brut (2,04 mmol) ca solid galben pal. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,56 (s, 1H), 4,17-4,12 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,52-2,47 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,33-1,27 (m, 3H).

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(2-metiltetrahidropiran-4-il)pirazol-4-carbonitril

N-[(2-Metiltetrahidropiran-4-iliden)amino]carbamate de *tert*-butil (2,03 mmol) în THF (10 mL) și o soluție de complex boran dimetil sulfură (2 M în THF, 3,45 mmol) s-au agitat la RT timp de 2 ore până când TLC a arătat consumul complet al materiei prime. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în DCM (10 mL) și s-a adăugat TFA (10,1 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 1 oră și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în EtOH (10 mL). S-au adăugat 2-[(4-bromofenil)-metoximetilen]propandinitril (0,95 mmol) și trietilamină (4,75 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 80 °C timp de 24 h, răcit și concentrat sub presiune redusă. Purificarea suplimentară a dat compusul din titlu (0,25 mmol amestec de diastereoizomeri) ca solid bej. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,85 min, m/z 362,9 [M+2]⁺

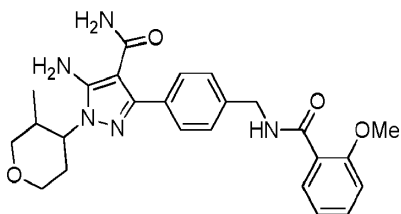
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2-metiltetrahidropiran-4-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxibenzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2-metiltetrahidropiran-4-il)pirazol-4-carbonitril (0,23 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,33 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,22 mmol) ca solid galben. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,58 min, m/z 446,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(2-metiltetrahidropiran-4-il)pirazol-4-carboxamidă

Procedeul L, *N*-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2-metiltetrahidropiran-4-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxibenzamidă (100 mg, 0,22 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,04 mmol) ca solid alb. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,40 și 1,43 min, m/z 464,1 [M+H]⁺. UPLC-MS: (ES⁺, Acid lung): 3,12 și 3,20 min, m/z 464,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ, amestec de diastereoizomeri): 8,74 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,51-7,41 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,98-3,95 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,55-3,44 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,77-1,62 (m, 2H), 1,16-1,12 (m, 3H).

Exemplul 86: 5-Amino-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(3-metiltetrahidropiran-4-il)pirazol-4-carboxamidă



N-[(3-Metiltetrahidropiran-4-iliden)amino]carbamate de *tert*-butil

Procedeul general E, 3-metildihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-onă (1,75 mmol) și carbazat de *tert*-butil (1,93 mmol) a dat compusul din titlu brut (1,69 mmol) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,52 (s, 1H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,52-2,46 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(3-metiltetrahidropiran-4-il)pirazol-4-carbonitril

N-[(3-Metiltetrahidropiran-4-iliden)amino]carbamate de *tert*-butil (1,69 mmol) dizolvat în THF (10 mL) și o soluție de complex boran dimetil sulfură (2 M în THF, 2,86 mmol) s-au

agitat la RT timp de 2 ore până când TLC a arătat consumul complet al materiei prime. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în DCM (7 mL) și s-a adăugat TFA (8,43 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 2 ore și apoi concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în EtOH (10 mL) și s-au adăugat 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (1,37 mmol) și trietilamină (6,84 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 80 °C timp de 24 h, răcit și concentrat sub presiune redusă. Purificarea suplimentară a dat compusul din titlu (1,15 mmol) ca solid alb. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,83 min și 1,86 min, m/z 362,9 [M+2]⁺

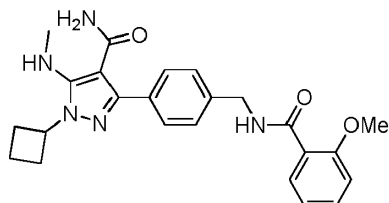
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(3-metiltetrahidropiran-4-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(3-metiltetrahidropiran-4-il)pirazol-4-carbonitril (0,48 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,71 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,48 mmol) ca solid alb. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,59 min și 1,61 min, m/z 446,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(3-metiltetrahidropiran-4-il)pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(3-metiltetrahidropiran-4-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,14 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,09 mmol) ca solid. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,36 min, 1,38 min, m/z 464,1 [M+H]⁺. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 3,06 min, 3,13 min, m/z 464,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ, amestec de diastereoizomeri): 8,74 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,51-7,41 (m, 5H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,72 (dd, J = 11,3, 3,5 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 11,2, 2,6 Hz, 1H), 3,51-3,41 (m, 1H), 2,36-2,29 (m, 1H), 2,17-2,14 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 1H), 0,80 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Exemplul de referință 87: 1-Ciclobutil-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-5-(metilamino)pirazol-4-carboxamidă



3-(4-Bromofenil)-1-ciclobutil-5-(metilamino)pirazol-4-carbonitril

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-ciclobutil-pirazol-4-carbonitril (0,28 mmol) dizolvat în MeOH (2,8 mL), paraformaldehidă (0,85 mmol) și metoxid de sodiu (25 % în greutate în MeOH, 1,70 mmol) s-au încălzit la 70 °C timp de 1 oră și apoi s-au răcit la RT. S-a adăugat borohidru de sodiu (2,84 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de încă 16 h. Amestecul de reacție a fost apoi stins cu grijă cu apă. Stratul apos a fost apoi extras cu DCM (×3). Straturile organice combinate au fost filtrate pe o frită hidrofobă și concentrate sub presiune redusă. Purificarea suplimentară a dat compusul din titlu (0,23 mmol) ca un solid alburui. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,25 min, m/z 331,0 [M]⁺

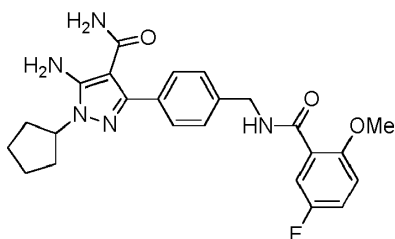
N-[[4-[4-Ciano-1-ciclobutil-5-(metilamino)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 3-(4-bromofenil)-1-ciclobutil-5-(metilamino)pirazol-4-carbonitril (0,23 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,25 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,21 mmol) ca pulbere albă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,11 min, m/z 416,1 [M+H]⁺

1-Ciclobutil-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-5-(metilamino)pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-[4-ciano-1-ciclobutil-5-(metilamino)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,17 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,09 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,56 min, m/z 434,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,56 min, m/z 434,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,72 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,07 (br s, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,36 (br s, 1H), 5,92 (q, J = 5,6 Hz, 1H), 4,84-4,80 (m, 1H), 4,53 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,81 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 2,64-2,44 (m, 2H), 2,38-2,24 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 2H).

Exemplul 88: 5-Amino-1-ciclopentil-3-[4-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



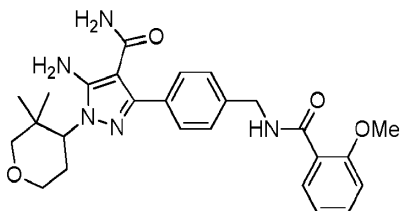
N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, trifluoro-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]borohidruură de potasiu (0,23 mmol) și 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril (0,17 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,17 mmol) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,77 min, m/z 434,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-ciclopentil-3-[4-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (0,17 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,10 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,56 min, m/z 452,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,62 min, m/z 452,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,83 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 9,2, 4,3 Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,65-4,66 (m, 1H), 4,54 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,02-1,84 (m, 4H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 2H)

Exemplul 89: 5-Amino-1-(3,3-dimetiltetrahidropiran-4-il)-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



N-[(3,3-Dimetiltetrahidropiran-4-iliden)amino]carbamate de tert-butil

Procedeul general E, 3,3-dimetildihidro-2H-piran-4(3H)-onă (1,72 mmol) și carbamat de tert-butil (1,89 mmol) au dat compusul din titlu (1,70 mmol) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,46 (s, 1H), 3,77 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,36 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,19 (s, 6H).

[(3,3-Dimetiltetrahidropiran-4-il)aminolamoniu; 2,2,2-trifluoroacetat

N-[(3,3-Dimetiltetrahidropiran-4-iliden)amino]carbamate de tert-butil (1,69 mol) dizolvat în THF (10 mL) și o soluție de complex boran dimetil sulfură (2 M în THF, 2,88 mmol) s-au agitat la RT timp de 2 ore până când TLC a arătat consumul complet al materiei prime. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în DCM (7 mL) și s-a adăugat TFA (8,46 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 2 ore. Volatilele au fost apoi îndepărtate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu brut (1,70 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 3,93-3,89 (m, 1H), 3,33 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,01 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,71-2,67 (m, 1H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H), 0,88 (d, J = 11,2 Hz, 6H).

(5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(3,3-dimetiltetrahidropiran-4-il)pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,76 mmol) și [(3,3-dimetiltetrahidropiran-4-il)amino]amoniu; 2,2,2-trifluoroacetat (0,91 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,72 mmol) ca solid alb. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,91 min, m/z 376,9 [M+2]⁺

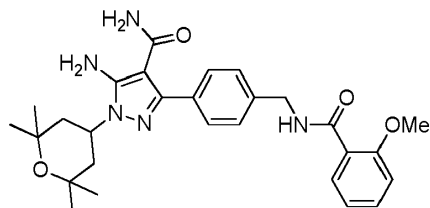
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(3,3-dimetiltetrahidropiran-4-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(3,3-dimetiltetrahidropiran-4-il)pirazol-4-carbonitril (0,27 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidruură de potasiu (0,40 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,21 mmol) ca solid galben. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,64 min, m/z 460,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-(3,3-dimetiltetrahidropiran-4-il)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(3,3-dimetiltetrahidropiran-4-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,21 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,13 mmol) ca solid. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,44 min, m/z 478,1 [M+H]⁺. UPLC-MS: (ES⁺, Acid lung): 3,30 min, m/z 478,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,73 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 5H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,54 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,21 (dd, J = 11,1, 4,0 Hz, 1H), 4,04-3,90 (m, 4H), 3,51-3,39 (m, 2H), 3,20 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,39-2,29 (m, 1H), 1,58-1,54 (m, 1H), 1,01 (s, 3H), 0,81 (s, 3H).

Exemplul 90: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidropiran-4-il)pirazol-4-carboxamidă



N-[(2,2,6,6-Tetrametiltetrahidropiran-4-iliden)aminocarbamat de *tert*-butil]

Procedeul general E, 2,2,6,6-tetrametiloxan-4-onă (1,60 mmol) și carbazat de *tert*-butil (2,44 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (1,44 mmol) ca un solid alburiu. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,47 (s, 1H), 2,52 (s, 2H), 2,25 (s, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,29 (s, 6H), 1,23 (s, 6H).

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidropiran-4-il)pirazol-4-carbonitril

N-[(2,2,6,6-tetrametiltetrahidropiran-4-iliden)amino]carbamat de *tert*-butil (1,47 mmol) a fost dizolvat în THF (15 mL) și s-a adăugat o soluție de complex boran dimetil sulfură (2 M în THF, 4,40 mmol), la 0 °C. Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 16 h. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în DCM (5 mL) și s-a adăugat TFA (36,10 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 1 oră și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în EtOH (10 mL) și s-au adăugat 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,76 mmol) și trietilamină (3,80 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 80 °C timp de 16 h, răcit și concentrat sub presiune redusă. Purificarea suplimentară a dat compusul din titlu (0,19 mmol) ca solid maro. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 2,09 min, m/z 405,0 [M+2]⁺

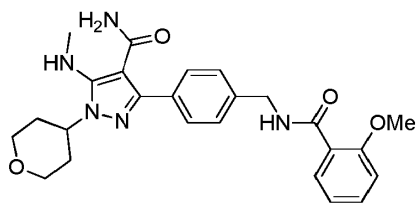
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidropiran-4-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidropiran-4-il)pirazol-4-carbonitril (0,19 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidruă de potasiu (0,27 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,08 mmol) ca solid galben. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,78 min, m/z 488,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidropiran-4-il)pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2,2,6,6-tetrametiltetrahidropiran-4-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,08 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,03 mmol) ca solid alb. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,57 min, m/z 506,2 [M+H]⁺. UPLC-MS: (ES⁺, Acid lung): 3,63 min, m/z 506,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,73 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,50-7,39 (m, 5H), 7,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,75-4,67 (m, 1H), 4,54 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,74 (d, J = 7,8 Hz, 4H), 1,34 (s, 6H), 1,15 (s, 6H).

Exemplul de referință 91: 3-[4-[(2-Metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-5-(metilamino)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă



3-(4-Bromofenil)-5-(metilamino)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carbonitril

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carbonitril (0,86 mmol) dizolvat în MeOH (8 mL), paraformaldehidă (2,57 mmol) și metoxid de sodiu (25 % în greutate în MeOH, 5,15 mmol) s-au încălzit la 70 °C timp de 1 oră, apoi s-au lăsat să se răcească din nou la RT. S-a adăugat borohidruură de sodiu (8,58 mmol) și masa de reacție a fost agitată la RT timp de 16h, apoi stinsă cu grijă cu apă. Stratul apos a fost extras cu DCM (3×20 mL), și straturile organice combinate au fost filtrate pe o frită hidrofobă, și concentrate sub presiune redusă. Purificarea a dat compusul din titlu (0,65 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,80 min, m/z 362,9 [M+2]⁺

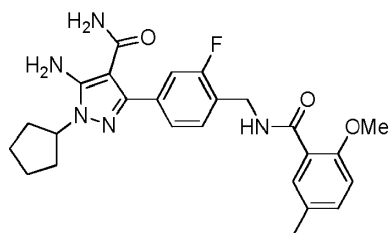
N-[[4-[4-Ciano-5-(metilamino)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 3-(4-bromofenil)-5-(metilamino)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carbonitril (0,65 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidruură de potasiu (0,71 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,44 mmol) ca un solid alburii. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,57 min, m/z 446,1 [M+H]⁺

3-[4-[[[(2-Metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-5-(metilamino)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-[4-ciano-5-(metilamino)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,44 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,04 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,36 min, m/z 464,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,08 min, m/z 464,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,71 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,48 (td, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,04 (td, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 6,7 (br s, 1H), 5,80 (q, J = 5,2 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,97 (dd, J = 11,2, 3,8 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,53-3,40 (m, 2H), 2,84 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,80-1,77 (m, 2H).

Exemplul 92: 5-Amino-1-ciclopentil-3-[3-fluoro-4-[[[(2-metoxi-5-metil-benzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



N-[[4-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)metil]-2-metoxi-5-metil-benzamidă

O soluție de (4-bromo-2-fluoro-fenil)metanamină (5,00 mmol) în THF (4 mL), o soluție de anhidridă propilfosfonică (50 % în greutate în EtOAc, 7,50 mmol) în THF (6 mL), acid 2-metoxi-5-metilbenzoic (6,04 mmol), și N,N-diizopropiletilamină (8,88 mmol) a fost agitată la 80 °C timp de 18 h. Masa de reacție a fost răcită la RT și partiționată între EtOAc și o soluție apoasă saturată de NH₄Cl. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat pentru a da compusul din titlu (3,51 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,05 min, m/z 353,9 [M+2]⁺

N-[[2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-2-metoxi-5-metil-benzamidă

Procedeul general R, N-[[4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)metil]-2-metoxi-5-metil-benzamidă (3,51 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (3,51 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,18 min, m/z 400,1 [M+H]⁺

N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-fenil]metil]-2-metoxi-5-metil-benzamidă

Procedeul general D, N-[[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-2-metoxi-5-metil-benzamidă (3,51 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (1,03 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,86 min, m/z 380,0 [M+H]⁺

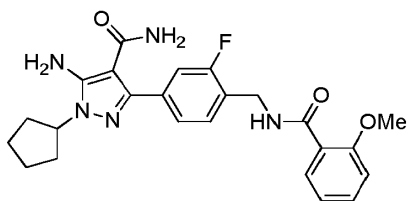
N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-2-fluoro-fenil]metil]-2-metoxi-5-metil-benzamidă

Carbonat de cesiu (1,34 mmol), N-[[4-(5-amino-4-ciano-1H-pirazol-3-il)-2-fluoro-fenil]metil]-2-metoxi-5-metil-benzamidă (1,03 mmol) și bromociclopentan (1,13 mmol) în DMF (10 mL) s-au agitat la 80 °C timp de 3,5 h, apoi s-au răcit la RT și s-au partiționat între apă și EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Purificarea suplimentară a dat compusul din titlu (0,07 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,21 min, m/z 448,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-ciclopentil-3-[3-fluoro-4-[(2-metoxi-5-metil-benzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-2-fluoro-fenil]metil]-2-metoxi-5-metil-benzamidă (0,07 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,02 mmol, randament 24%). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,10 min, m/z 466,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,88 min, m/z 466,1 [M+H]⁺. ¹H RMN(400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,68 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34-7,30 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,56 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,03-1,85 (m, 4H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,65-1,52 (m, 2H).

Exemplul 93: 5-Amino-1-ciclopentil-3-[3-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

**2-[(4-Bromo-3-fluoro-fenil)-hidroximetilen]propandinitril**

Procedeul general W, clorură de 4-bromo-3-fluorobenzoil (5,29 mmol) și malononitril (0,37 mL, 5,81 mmol) au dat compusul din titlu (5,15 mmol) ca solid maro pal. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,32 min, m/z 266,9 [M]⁺

2-[(4-Bromo-3-fluoro-fenil)-metoxi-metilen]propandinitril

Procedeul general X, 2-[(4-bromo-3-fluoro-fenil)-hidroxi-metilen]propandinitril (5,11 mmol) și dimetil sulfat (15,3 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (1,62 mmol) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,06-8,02 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 3,92 (s, 3H).

5-Amino-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, 2-[(4-bromo-3-fluoro-fenil)-metoxi-metilen]propandinitril (200 mg, 0,71 mmol) și clorhidrat de ciclopentilhidrazină (117 mg, 0,85 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,48 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,06 min, m/z 348,9 [M]⁺

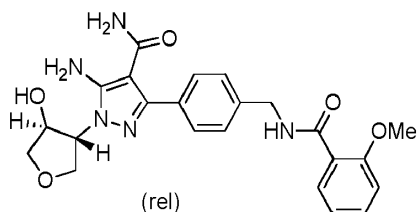
N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-2-fluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril (0,46 mmol) și trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,69 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,19 mmol) ca solid maro pal. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,80 min, m/z 434,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-ciclopentil-3-[3-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-2-fluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,18 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,07 mmol) ca solid maro deschis. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,58 min, m/z 452,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,66 min, m/z 452,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,71 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,26 (s, 2H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,57 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,01-1,88 (m, 4H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 2H).

Exemplul 94: 5-Amino-1-[trans-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



trans-4-Hidrazinotetrahidrofuran-3-ol

La o soluție de 3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexan (11,62 mmol) în EtOH (39 mL), răcită la 0 °C, s-a adăugat în picătură hidrat de hidrazină (55-60% în apă, 29,04 mmol). Masa de reacție a fost agitată la RT timp de 10 min și apoi încălzită la 60 °C timp de 16 h. Masa de reacție a fost concentrată sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu brut (11,61 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 4,06-4,02 (m, 1H), 3,80-3,71 (m, 2H), 3,52-3,43 (m, 2H), 3,07-3,02 (m, 1H).

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-[trans-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (5,7 mmol) și *trans*-4-hidrazinotetrahidrofuran-3-ol (6,97 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (5,09 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7,77-7,64 (m, 4H), 6,85 (m, 2H), 5,52 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 4,61-4,55 (m, 1H), 4,17-4,11 (m, 1H), 4,09-4,04 (m, 1H), 3,82-3,77 (m, 1H), 3,67-3,61 (m, 1H).

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-[trans-4-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxitetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-carbonitril

La o soluție de 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-[*trans*-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-carbonitril (1,43 mmol) în DMF (7,2 mL) s-a adăugat imidazol (3,44 mmol), și *tert*-butil-clorodimetilsilan (3,15 mmol). Masa de reacție a fost încălzită la 50 °C timp de 16 h, răcită și apoi partiționată între apă și EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu apă, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și apoi concentrat sub presiune redusă. Purificarea suplimentară a dat compusul din titlu (0,54 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,27 min, *m/z* 465,0 [M+2]⁺

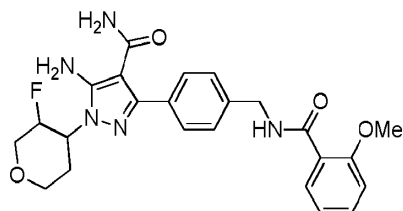
N-[[4-[5-Amino-1-[trans-4-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxitetrahidrofuran-3-il]-4-ciano-pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, trifluoro-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidru de potasiu (0,76 mmol) și 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-[*trans*-4-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxitetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-carbonitril (0,54 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,39 mmol, randament 72%). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,00 min, *m/z* 548,2 [M]⁺

5-Amino-1-[trans-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]-3-[4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, *N*-[[4-[5-amino-1-[*trans*-4-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxitetrahidrofuran-3-il]-4-ciano-pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,23 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,04 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,74 min, *m/z* 452,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,74 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,39 (m, 5H), 7,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,40 (br s, 2H), 5,46 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,57-4,51 (m, 3H), 4,15 (dd, *J* = 9,0, 6,9 Hz, 1H), 4,00 (dd, *J* = 9,3, 5,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,81 (dd, *J* = 9,2, 4,6 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1H).

Exemplul 95: 5-Amino-1-[3-fluorotetrahidropiran-4-il]-3-[4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă (Izomer 1)



N-[(3-Fluorotetrahidropiran-4-iliden)amino]carbamate de *tert*-butil

Procedeul general E, 3-fluorodihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-onă (1,48 mmol) și carbazat de *tert*-butil (2,22 mmol) au dat compusul din titlu brut (1,48 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,79 (s, 1H), 5,00 (d, *J* = 47,8 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,20-4,13 (m, 1H), 3,79-3,63 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 2,68-2,57 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 1,54 (s, 9H).

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(3-fluorotetrahidropiran-4-il)pirazol-4-carbonitril

Procedeul general O, *N*-[(3-fluorotetrahidropiran-4-iliden)amino]carbamate de *tert*-butil (1,48 mmol) în THF (4,9 mL) și 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,99 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (izomer 1, 0,50 mmol) și compusul din titlu (izomer 2, 0,22 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt, izomer 1): 1,66 min, *m/z* 366,9 [M+2]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt, izomer 2): 1,77 min, *m/z* 366,9 [M+2]⁺

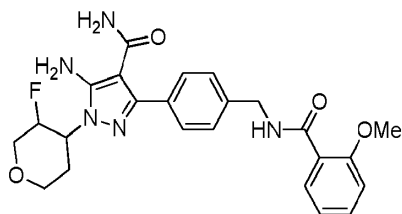
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(3-fluorotetrahidropiran-4-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (Izomer 1)

Procedeul general K, trifluoro-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidru de potasiu (0,70 mmol) și 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(3-fluorotetrahidropiran-4-il)pirazol-4-carbonitril (izomer 1, 0,50 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (izomer 1, 0,40 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,47 min, *m/z* 450,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-[3-fluorotetrahidropiran-4-il-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă (Izomer 1)

Procedeul general L, *N*-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(3-fluorotetrahidropiran-4-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (izomer 1, 0,40 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (izomer 1, 0,13 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,92 min, *m/z* 468,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,51-7,39 (m, 5H), 7,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 6,45 (br s, 2H), 4,94-4,74 (m, 1H), 4,62-4,48 (m, 3H), 4,09-3,98 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,72-3,44 (m, 2H), 2,63 (dd, *J* = 13,0, 4,9 Hz, 1H), 1,81-1,71 (m, 1H).

Exemplul 96: 5-Amino-1-[3-fluorotetrahidropiran-4-il]-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă (Izomer 2)



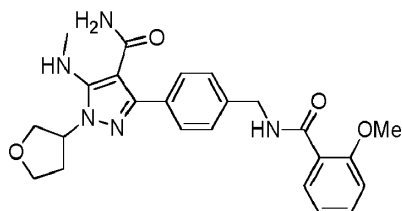
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(3-fluorotetrahidropiran-4-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (Izomer 2)

Procedeul general K, trifluoro-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidru de potasiu (0,31 mmol) și 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(3-fluorotetrahidropiran-4-il)pirazol-4-carbonitril (izomer 2, 0,22 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (izomer 2, 0,16 mmol, randament 72%). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,54 min, *m/z* 450,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-[3-fluorotetrahidropiran-4-il]-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă (Izomer 2)

Procedeul general L, *N*-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(3-fluorotetrahidropiran-4-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (izomer 2, 0,16 mmol) a dat după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-10% în DCM și în continuare recristalizare din DCM, 5-amino-1-[3-fluorotetrahidropiran-4-il]-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă (izomer 2, 0,02 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,09 min, *m/z* 468,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,74 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,52-7,40 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,45 (br s, 2H), 5,03-4,82 (m, 1H), 4,65-4,52 (m, 3H), 4,18 (dd, *J* = 10,6, 5,4 Hz, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,09-1,91 (m, 2H).

Exemplul de referință 97: 3-[4-[(2-Metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-5-(metilamino)-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carboxamidă



3-(4-Bromofenil)-5-(metilamino)-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general W, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carbonitril (100 mg, 0,30 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (64 mg, 0,18 mmol, randament 61%) ca solid alb. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,80 min, m/z 348,9 [M+2]⁺

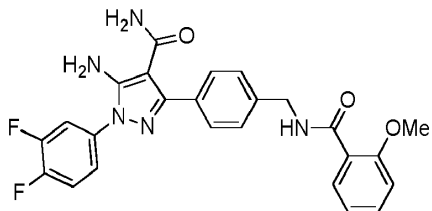
N-[[4-[4-Ciano-5-(metilamino)-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 3-(4-bromofenil)-5-(metilamino)-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carbonitril (0,18 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,27 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,18 mmol) ca solid galben. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,58 min, m/z 432,1 [M+H]⁺

3-[4-[[[(2-Metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-5-(metilamino)-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general L, N-[[4-[4-ciano-5-(metilamino)-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,13 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,03 mmol) ca solid alb. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,36 min, m/z 450,1 [M+H]⁺. UPLC-MS: (ES⁺, Acid lung): 3,08 min, m/z 450,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,73 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 5,92 (q, J = 5,4 Hz, 1H), 5,04-4,95 (m, 1H), 4,53 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,07-3,95 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88-3,79 (m, 2H), 2,85 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 2,33-2,24 (m, 2H).

Exemplul 98: 5-Amino-1-(3,4-difluorofenil)-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(3,4-difluorofenil)pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,57 mmol) și clorură de (3,4-difluorofenil)hidraziniu (0,68 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,30 mmol, randament 53%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,96 min, m/z 376,9 [M+2]⁺

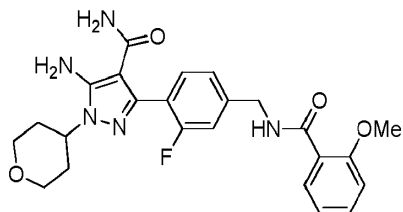
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(3,4-difluorofenil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(3,4-difluorofenil)pirazol-4-carbonitril (0,30 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,46 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,08 mmol) ca solid bej. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,71 min, m/z 460,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-(3,4-difluorofenil)-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(3,4-difluorofenil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,08 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,02 mmol) ca un solid alburui. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,55 min, m/z 478,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,60 min, m/z 478,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,76 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,66-7,44 (m, 7H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,59 (s, 2H), 4,57 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H)

Exemplul 99: 5-Amino-3-[2-fluoro-4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă



2-[(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-hidroximetilen]propandinitril

Procedeul general W, clorură de 4-bromo-2-fluoro benzoil (14,1 mmol) și malononitril (15,5 mmol) au dat compusul din titlu brut (14,1 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,21 min, m/z 266,7 [M]⁺

2-[(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-metoxi-metilen]propandinitril

Procedeul general X, 2-[(4-bromo-2-fluoro-fenil)-hidroxi-metilen]propandinitril (14,6 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (10,52 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,68 min, m/z 280,8 [M]⁺

5-Amino-3-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, 2-[(4-bromo-2-fluoro-fenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,92 mmol) și clorhidrat de tetrahidropiran-4-ilhidrazină (1,11 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,82 mmol) ca peliculă incoloră. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,65 min, m/z 366,9 [M+2]⁺

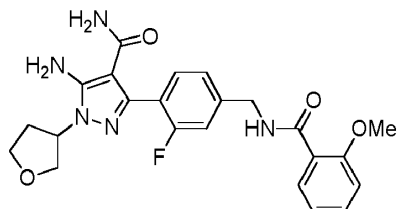
N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-3-il)-3-fluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu de (0,74 mmol) și 5-amino-3-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carbonitril (0,49 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,28 mmol) ca un solid alburii. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,48 min, m/z 450,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-3-il)-3-fluorofenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,28 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,09 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,31 min, m/z 468,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,96 min, m/z 468,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,79 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 8,2, 7,5 Hz, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 8,3, 0,6 Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,41-4,31 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,46-3,38 (m, 2H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H).

Exemplul 100: 5-Amino-3-[2-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carbonitril

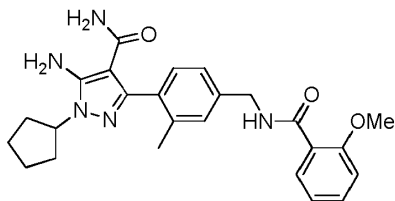
Procedeul general H, 2-[(4-bromo-2-fluoro-fenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,77 mmol) și clorhidrat de tetrahidrofuran-3-ilhidrazină (0,92 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,69 mmol) ca peliculă incoloră. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,63 min, m/z 352,9 [M+2]⁺

N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-3-il)-3-fluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu de (0,48 mmol) și 5-amino-3-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carbonitril (0,37 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,23 mmol) ca un solid alburii. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,47 min, m/z 436,0 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-3-il)-3-fluorofenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (98 mg, 0,23 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (42 mg, 0,09 mmol, randament 41%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,31 min, m/z 454,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,96 min, m/z 454,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,78 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 8,1, 7,6 Hz, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,01-3,91 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,82-3,75 (m, 2H), 2,29-2,20 (m, 2H)

Exemplul 101: 5-Amino-1-ciclopentil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]-2-metilfenil]pirazol-4-carboxamidă**(4-Bromo-3-metil-fenil)metanamină**

O soluție de 4-bromo-3-metilbenzonitril (5,10 mmol) în THF (30 mL) și o soluție de complex boran dimetil sulfură (2 M în THF, 15,30 mmol) au fost agitate la 0 °C timp de 30 min înainte de a fi încălzite la RT și agitate timp de 18 h. Masa de reacție a fost stinsă cu MeOH (30 mL) și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost partiționat între EtOAc și o soluție apoasă 1 M de NaOH. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu brut (5,10 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,43-7,50 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,95-7,03 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

N-[(4-Bromo-3-metil-fenil)metil]-2-metoxi-benzamidă

(4-Bromo-3-metil-fenil)metanamină (5,10 mmol) dizolvată în THF (20 mL) și N,N-diizopropiletilamină (15,29 mmol) a fost răcită la 0 °C înainte de adăugare de clorură de 2-metoxibenzoil (5,61 mmol) și apoi agitată la 0 °C timp de 20 min. Masa de reacție a fost încălzită la RT și agitată timp de 66 h. Masa de reacție a fost stinsă cu o soluție apoasă saturată de NH₄Cl și concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost extras cu EtOAc și spălat cu saramură. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Purificarea a dat compusul din titlu (5,10 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,01 min, m/z 335,9 [M+2]⁺

2-Metoxi-N-[[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]benzamidă

Procedeul general R, N-[(4-bromo-3-metil-fenil)metil]-2-metoxi-benzamidă (5,1 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (3,82 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,15 min, m/z 382,1 [M+H]⁺

3-Amino-5-bromo-1H-pirazol-4-carbonitril

O soluție de 3-amino-4-cianopirazol (46,25 mmol) în MeCN (180 mL) și N-bromosuccinimidă (60,1 mmol) la 0 °C a fost încălzită la RT și agitată timp de 16 h. Masa de reacție a fost concentrată sub presiune redusă și reziduul purificat pentru a da compusul din titlu (22,4 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 0,98 min, m/z 188,8 [M+2]⁺

5-Amino-3-bromo-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril

Carbonat de cesiu (33,6 mmol), 3-amino-5-bromo-1H-pirazol-4-carbonitril (22,4 mmol) și bromociclopentan (2,64 mL, 24,6 mmol) în MeCN (170 mL) s-au agitat la 80 °C timp de 19 h, apoi s-au răcit la RT și s-au partiționat între apă și EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Purificarea a dat compusul din titlu (1,00 g, 3,92 mmol, randament 18%). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,58 min, m/z 256,9 [M+2]⁺

5-Amino-3-bromo-1-ciclopentil-pirazol-4-carboxamidă

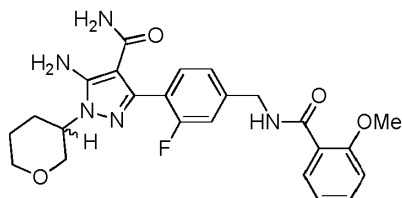
Procedeul general M, 5-amino-3-bromo-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril (3,92 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (2,87 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,32 min, m/z 274,8 [M+2]⁺

5-Amino-1-ciclopentil-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]-2-metil-fenil]pirazol-4-carboxamidă

Un amestec de carbonat de potasiu (2,40 mmol), 2-metoxi-N-[[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]benzamidă (0,60 mmol) și 5-amino-3-bromo-1-ciclopentil-pirazol-4-carboxamidă (0,57 mmol) în EtOH (3 mL) și apă (0,6 mL) a fost purjată și degazată cu azot S-a adăugat. [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II) (0,12 mmol). Soluția a fost etanșată și încălzită la 120 °C timp de 1 oră la microunde. Masa de reacție a fost apoi filtrată printr-un strat de Celite® și spălată cu DCM, apoi concentrată sub presiune redusă. Purificarea a dat compusul din titlu (0,06 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,55 min, m/z 448,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,59 min, m/z 448,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,71 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,27-7,19 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,03 (td, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 4,66-

4,58 (m, 1H), 4,52 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 2H).

Exemplul 102: 5-Amino-3-[2-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, 2-[(4-bromo-2-fluoro-fenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,82 mmol) și clorhidrat de tetrahidropiran-3-ilhidrazină (0,99 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,42 mmol) ca un solid alburui. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,54 min, m/z 366,9 $[M+2]^+$

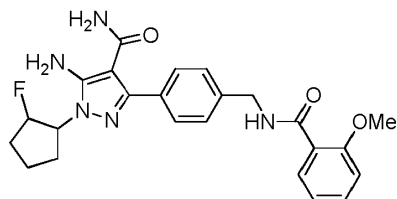
N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-3-il)-3-fluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,63 mmol) și 5-amino-3-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carbonitril (0,42 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,16 mmol) ca un solid alburui. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,54 min, m/z 450,0 $[M+H]^+$

5-Amino-3-[2-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-3-il)-3-fluorofenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,28 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,03 mmol, randament 11%) ca solid alb. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,37 min, m/z 468,1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , Acid lung): 3,12 min, m/z 468,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,78 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,2, 7,5$ Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,16 (dd, $J = 8,3, 0,6$ Hz, 1H), 7,04 (td, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 4,55 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,52 (dd, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,35-3,25 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 2H)

Exemplul 103: 5-Amino-1-(2-fluorociclopentil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



N-[(2-Fluorociclopentiliden)amino]carbamate de *tert*-butil

O soluție de N-fluorobenzensulfonimidă (1,85 mmol) și 1-(trimetilsiloxi)ciclopentenă (1,69 mmol) în THF (8 mL) la RT a fost agitată la RT timp de 5 ore, apoi s-a adăugat carbamat de *tert*-butil (1,69 mmol). Masa de reacție a fost agitată la RT timp de încă 16 h, apoi concentrată sub presiune redusă. Purificarea suplimentară a dat compusul din titlu (1,20 mmol) ca un solid alburui. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,41 min, m/z 217 $[M+H]^+$

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(2-fluorociclopentil)pirazol-4-carbonitril

Procedeul general O la RT, N-[(2-fluorociclopentiliden)amino]carbamate de *tert*-butil (1,20 mmol) și 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,80 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,24 mmol) ca un solid alburui. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,89 min, m/z 350,9 $[M+2]^+$

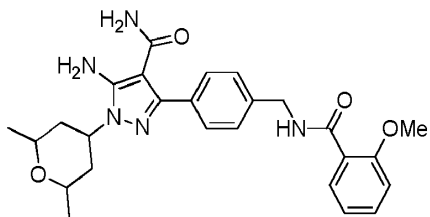
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2-fluorociclopentil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2-fluorociclopentil)pirazol-4-carbonitril (0,24 mmol) și trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,28 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,24 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,65 min, m/z 434,0 $[M+H]^+$

5-Amino-1-(2-fluorociclopentil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, *N*-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2-fluorociclopentil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,24 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,09 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,44 min, *m/z* 452,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,38 min, *m/z* 452,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,74 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,39 (s, 2H), 5,27-5,07 (m, 1H), 4,60-4,45 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,65-2,41 (m, 1H), 2,09-1,83 (m, 4H), 1,76-1,55 (m, 1H).

Exemplul 104: 5-Amino-1-(2,6-dimetiltetrahidropiran-4-il)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

***N*-[(2,6-Dimetiltetrahidropiran-4-iliden)amino]carbamate de *tert*-butil**

Urmand procedeul general E, 2,6-dimetiloxan-4-onă (200 mg, 1,56 mmol) și carbazat de *tert*-butil (217 mg, 1,64 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,88 mmol) ca un solid alburiu. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,52 (s, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 2H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,82-1,75 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,28 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H).

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,6-dimetiltetrahidropiran-4-il)pirazol-4-carbonitril

Procedeul general O, *N*-[(2,6-dimetiltetrahidropiran-4-iliden)amino]carbamate de *tert*-butil (0,88 mmol) și 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,76 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,29 mmol) ca solid maro. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,91 min, *m/z* 376,9 [M+2]⁺.

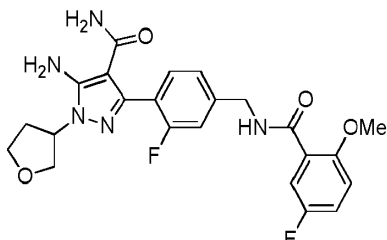
***N*-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2,6-dimetiltetrahidropiran-4-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă**

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,6-dimetiltetrahidropiran-4-il)pirazol-4-carbonitril (0,29 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,61 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,25 mmol) ca solid maro. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,63 min, *m/z* 460,1 [M+H]⁺.

5-Amino-1-(2,6-dimetiltetrahidropiran-4-il)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, *N*-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2,6-dimetiltetrahidropiran-4-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,25 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,02 mmol) ca un solid alburiu. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,42 min, *m/z* 478,2 [M+H]⁺. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 3,26 min, *m/z* 478,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,50-7,39 (m, 5H), 7,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,54 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,43-4,35 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,59-3,52 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,14 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H).

Exemplul 105: 5-Amino-3-[2-fluoro-4-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carboxamidă

***N*-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-3-il]-3-fluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă**

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carbonitril (0,31 mmol) și trifluoro-[[[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de

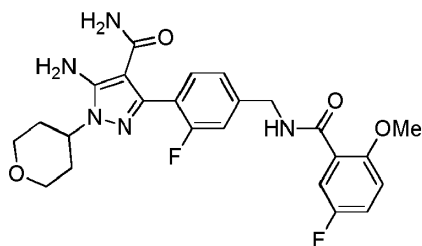
potasiu (0,34 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,33 mmol) ca ulei galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,52 min, m/z 454,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2-fluoro-4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carboxamidă

5 Procedeu general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-3-il)-3-fluorofenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (0,33 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,06 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,36 min, m/z 472,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,08 min, m/z 472,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,89 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,43-7,32 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 3H), 6,37 (s, 2H), 4,98-4,91 (m, 1H), 4,56 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,01-3,92 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,82-3,77 (m, 2H), 2,30-2,21 (m, 2H).

10 **Exemplul 106: 5-Amino-3-[2-fluoro-4-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil]amino]metil] fenil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă**

15



N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-3-il)-3-fluorofenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

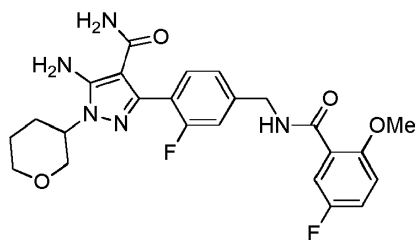
20 Procedeu general K, 5-amino-3-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carbonitril (0,30 mmol) și trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]borohidru de potasiu (0,33 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,31 mmol) ca ulei galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,53 min, m/z 468,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2-fluoro-4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă

25 Procedeu general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-3-il)-3-fluorofenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (0,31 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,10 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,36 min, m/z 486,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,08 min, m/z 486,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,89 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 9,2, 3,3 Hz 1H), 7,43-7,32 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 3H), 6,35 (s, 2H), 4,56 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,41-4,34 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,48-3,36 (m, 2H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H).

30 **Exemplul 107: 5-Amino-3-[2-fluoro-4-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil]amino]metil] fenil]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carboxamidă**

35



N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-3-il)-3-fluorofenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

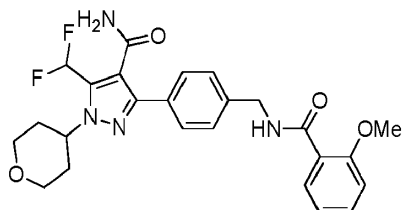
40 Procedeu general K, 5-amino-3-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carbonitril (0,19 mmol) și trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil]amino]borohidru de potasiu (0,28 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,21 mmol, randament cantitativ asumat) ca ulei galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,59 min, m/z 468,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2-fluoro-4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carboxamidă

45 Procedeu general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-3-il)-3-fluorofenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (0,21 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,06 mmol) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,42 min, m/z 486,1 [M+H]⁺.

UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,24 min, m/z 486,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,89 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 9,1, 3,3 Hz, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 3H), 6,38 (s, 2H), 4,56 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,32-4,24 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,02-1,96 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H).

5 **Exemplul de referință 108: 5-(Difluorometil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă**



10 **4,4-Difluoro-2-(metoximetilen)-3-oxo-butanoat de etil**

O soluție de trimetil ortoformiat anhidru (15,3 mmol) și 4,4-difluoro-3-oxobutanoat de etil (7,64 mmol) în anhidridă acetică (3 mL) a fost încălzită la 90 °C timp de 16 h sub condiții Dean-Stark, răcită și concentrată sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu brut (7,30 mmol) ca ulei maro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ, amestec de izomeri): 7,81 (s, 0,5H), 7,79 (s, 0,5H), 6,58-6,22 (m, 1H), 4,39-4,25 (m, 2H), 4,15 (s, 1,5H), 4,12 (s, 1,5H), 1,38-1,31 (m, 3H).

15 **5-(Difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilat de etil**

O soluție de 4,4-difluoro-2-(metoximetilen)-3-oxo-butanoat de etil (2,40 mmol) în MeOH (8 mL) și hidrat de hidrazină (55-60% în apă, 2,40 mmol) a fost agitată la RT timp de 16 h. Apoi toate volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat în EtOAc. Straturile au fost partiționate și stratul organic a fost spălat succesiv cu apă (x2) apoi cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu brut (1,81 mmol, randament 75%) ca ulei galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,25 min, m/z 190,9 [M+H]⁺

20 **3-Bromo-5-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilat de etil**

N-Bromosuccinimidă (2,36 mmol) s-a adăugat în porții la o soluție de 5-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilat de etil (1,81 mmol) în MeCN (6 mL). Amestecul rezultat a fost apoi agitat la 80 °C timp de 72 h. Apoi solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat pentru a da compusul din titlu (1,38 mmol) ca ulei galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,43 min, m/z 268,8 [M]⁺

25 **3-Bromo-5-(difluorometil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxilat de etil**

4-Bromotetrahidro-2H-piran (0,17 mL, 1,51 mmol) s-a adăugat la o suspensie de carbonat de potasiu (1,51 mmol) și 3-bromo-5-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilat de etil (1,38 mmol) în MeCN (2,7 mL). Amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C timp de 16 h apoi partiționat între apă și DCM. Stratul apos a fost extras cu DCM (x3), și fazele organice combinate au fost filtrate pe o frită hidrofobă și concentrate sub presiune redusă. Purificarea suplimentară a dat compusul din titlu (0,50 mmol), care a conținut urme din celălalt regioizomer, ca un solid alburui. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,67 min, m/z 354,9 [M+2]⁺ și 1,78 min, m/z 352,9 [M]⁺

30 **Acid 3-bromo-5-(difluorometil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxilic**

O soluție apoasă de NaOH (1 M, 0,85 mmol) s-a adăugat la o soluție de 3-bromo-5-(difluorometil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxilat de etil (0,28 mmol) în THF (1,3 mL). Amestecul de reacție a fost încălzit la 50 °C timp de 16 h, răcit la RT, acidulat la pH 1 cu acid clorhidric (1 M), și apoi extras cu DCM (x3). Straturile organice combinate au fost filtrate pe o frită hidrofobă și concentrate sub presiune redusă. Purificarea a dat compusul din titlu (0,10 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,37 min, m/z 326,9 [M+2]⁺

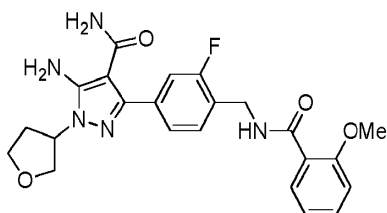
35 **3-Bromo-5-(difluorometil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă**

O picătură de DMF s-a adăugat la o soluție de clorură de oxalil (0,02 mL, 0,25 mmol) și acid 3-bromo-5-(difluorometil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxilic (0,10 mmol) în DCM (1 mL) la RT. Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 1 oră apoi răcit la 0 °C, și s-a adăugat cu grijă hidroxid de amoniu (28 % în greutate în apă, 1,01 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 20 min, apoi partiționat între apă și DCM. Stratul apos a fost extras cu DCM (x3) și straturile organice combinate au fost filtrate pe o frită hidrofobă și concentrate sub presiune redusă. Purificarea a dat compusul din titlu (0,08 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,25 min, m/z 325,9 [M+2]⁺

50 **5-(Difluorometil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă**

Procedeul general C, acid [4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]boronic (0,12 mmol) și 3-bromo-5-(difluorometil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă (0,08 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,05 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,49 min, m/z 485,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,42 min, m/z 485,1 [M+H]⁺. ¹H RMN(400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,73 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,70-7,61 (m, 3H), 7,58 (br s, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 52,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 4,67-4,56 (m, 1H), 4,54 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,55-3,45 (m, 2H), 2,26-2,10 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 2H).

Exemplul 109: 5-Amino-3-[3-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carboxamidă



N-[Tetrahidrofuran-3-ilidenamino]carbamate de *tert*-butil

Procedeul general E, dihidro(3(2H)-furanonă (0,15 mL, 1,95 mmol) și carbamat de *tert*-butil (2,35 mmol) a dat compusul din titlu brut (2,02 mmol) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,23 (s, 1H), 4,35-4,34 (m, 2H), 4,09 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,50-2,46 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

5-Amino-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carbonitril

La o soluție de N-[tetrahidrofuran-3-ilidenamino]carbamate de *tert*-butil (0,25 mmol) în THF (5 mL) s-a adăugat o soluție de complex boran dimetil sulfură (2 M în THF, 0,42 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 1 oră apoi concentrat sub presiune redusă. La reziduu s-a adăugat o soluție de acid clorhidric în MeOH (1,25 M, 8,74 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit sub reflux timp de 16 h. Amestecul a fost răcit la RT, și concentrat sub presiune redusă. Reziduu a fost preluat cu EtOH (10 mL) și s-au adăugat 2-[(4-bromo-3-fluoro-fenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,71 mmol) și trietilamină (0,50 mL, 3,56 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la reflux timp de 3 ore, răcit, și filtrat. Solidul a fost spălat cu EtOH și EtOAc. Filtratul a fost evaporat la sec și solidul obținut a fost spălat cu EtOAc. Solidele combinate au dat compusul din titlu (0,71 mmol) ca un solid alburui. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,72 min, m/z 352,9 [M+2]⁺

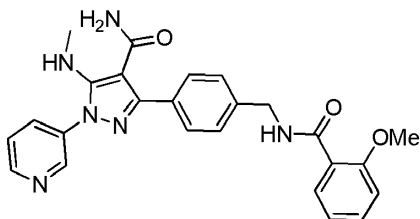
N-[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-3-il)-2-fluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carbonitril (0,68 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,96 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,47 mmol) ca solid galben. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,54 min, m/z 436,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[3-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carboxamidă

Un procedeu general L modificat, în timp de 96 h, N-[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-3-il)-2-fluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,23 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (80 mg, 0,18 mmol, randament 77%) ca solid alb. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,35 min, m/z 454,1 [M+H]⁺. UPLC-MS: (ES⁺, Acid lung): 3,07 min, m/z 454,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,17 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,96-4,91 (m, 1H), 4,57 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,83-3,78 (m, 2H), 2,28-2,23 (m, 2H).

Exemplul de referință 110: 3-[4-[(2-Metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-5-(metilamino)-1-(3-piridil)pirazol-4-carboxamidă



3-(4-Bromofenil)-5-(metilamino)-1-(3-piridil)pirazol-4-carbonitril

O soluție de 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(3-piridil)pirazol-4-carbonitril (0,53 mmol) în MeOH (8 mL), paraformaldehidă (1,59 mmol) și metoxid de sodiu (3,17 mmol) a fost încălzit la 70 °C timp de 1 oră. Apoi, aceasta a fost re-răcită la RT. S-a adăugat borohidruură de sodiu (5,29 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 16 h. Acesta a fost apoi stins cu grijă cu apă și stratul apos a fost extras cu cloroform (3?20 mL). Straturile organice combinate au fost filtrate pe o frită hidrofobă și concentrate sub presiune redusă. Purificarea a dat compusul din titlu (0,56 mmol) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,71 min, m/z 355,9 [M+2]⁺

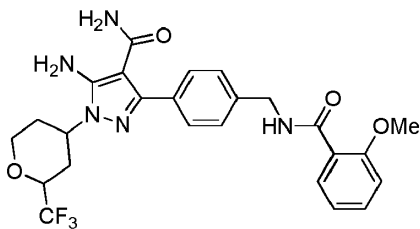
N-[[4-[4-Ciano-5-(metilamino)-1-(3-piridil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 3-(4-bromofenil)-5-(metilamino)-1-(3-piridil)pirazol-4-carbonitril (0,56 mmol) și trifluoro-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidruură de potasiu (0,62 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,08 mmol) ca un solid alburiu. LC-MS (ES⁺, Acid scurt): 4,71 min, m/z 439,2 [M+H]⁺

3-[4-[[2-Metoxibenzoil]amino]metil]fenil]-5-(metilamino)-1-(3-piridil)pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-[4-ciano-5-(metilamino)-1-(3-piridil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,11 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,05 mmol) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,32 min, m/z 455,0 [M-H]⁻. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,98 min, m/z 457,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,84-8,83 (m, 1H), 8,75 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,05-8,02 (m, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 3H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,1 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (td, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 6,60 (br s, 1H), 4,56 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

Exemplul 111: 5-Amino-3-[4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]-1-[2-(trifluorometil)tetrahidropiran-4-il]pirazol-4-carboxamidă



N-[[2-(Trifluorometil)tetrahidropiran-4-iliden]amino]carbamate de *terț*-butil

O soluție de 2-(trifluorometil)oxan-4-onă (1,51 mmol) în MeOH (15 mL) și carbamat de *terț*-butil (1,59 mmol) a fost agitată timp de 14 h la RT. Amestecul de reacție a fost apoi stins cu o soluție apoasă saturată de NH₄Cl și extras cu DCM (×3). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Purificarea suplimentară a dat compusul din titlu (1,29 mmol) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,50 min, m/z 283,0 [M+H]⁺

N-[[2-(Trifluorometil)tetrahidropiran-4-il]amino]carbamate de *terț*-butil

La o soluție de N-[[2-(trifluorometil)tetrahidropiran-4-iliden]amino]carbamate de *terț*-butil (1,25 mmol) în THF (6 mL) s-a adăugat o soluție de complex boran - tetrahidrofuran (1,0 M în THF, 2,5 mmol) la 0 °C. După aceea, amestecul de reacție a fost agitat timp de 14 h la RT. Ulterior, amestecul de reacție a fost stins cu MeOH (2 mL). Apoi s-a adăugat apă și faza apoasă a fost extrasă cu DCM (x3). Fazele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (1,17 mmol) ca ulei galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,50 min, m/z 301,0 [M+H]⁺

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)tetrahidropiran-4-il]pirazol-4-carbonitril

O soluție de acid clorhidric (4 M în dioxan, 14,5 mmol) s-a adăugat la N-[[2-(trifluorometil)tetrahidropiran-4-il]amino]carbamate de *terț*-butil (1,45 mmol). După aceea, amestecul a fost agitat timp de 15 h la RT. S-a format un precipitat și acesta a fost colectat.

Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da clorhidrat de [2-(trifluorometil)tetrahidropiran-4-il]hidrazină brut (250 mg, 1,13 mmol, 79%) ca rășină portocaliu închis. Apoi urmand procedeul general H la 85 °C, clorhidrat de [2-(trifluorometil)tetrahidropiran-4-il]hidrazină (1,13 mmol) și 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,57 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,19 mmol) ca o rășină portocalie . UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,99 min, m/z 416,9 [M+2]⁺

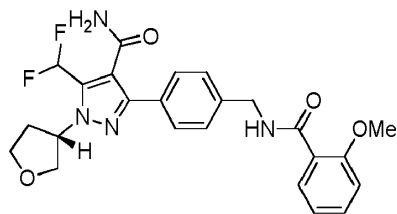
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-[2-(trifluorometil)tetrahidropiran-4-il]pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)tetrahidropiran-4-il]pirazol-4-carbonitril (0,18 mmol) și trifluoro-[[2-(metoxibenzoil)amino]metil]borohidruă de potasiu (0,27 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,09 mmol) ca rășină portocalie . UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,72 min, m/z 500,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[2-(metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[2-(trifluorometil) tetrahidropiran-4-il]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-[2-(trifluorometil)tetrahidropiran-4-il]pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (58 mg, 0,12 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,02 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,55 min, m/z 518,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,60 min, m/z 518,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,74 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,41 (m, 5H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,54-4,48 (m, 1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,67-3,60 (m, 1H), 2,08-1,85 (m, 4H)

Exemplul de referință 112: 5-(Difluorometil)-3-[4-[[2-(metoxibenzoil) amino]metil]fenil]-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-carboxamidă



3-Bromo-5-(difluorometil)-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-carboxilat de etil

Azodicarboxilat de diizopropil (1,12 mmol) s-a adăugat la o soluție de (R)-(-)-3-hidroxitetrahidrofuran (1,12 mmol), trifenilfosfină (1,12 mmol) și 3-bromo-5-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilat de etil (0,74 mmol) în THF (3,5 mL). Amestecul a fost agitat timp de 1 oră la RT și apoi concentrat sub presiune redusă. Purificarea suplimentară a dat (izomer 2). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt: izomer 1): 1,73 min, m/z 340,9 [M+2]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt: izomer 2): 1,63 min, m/z 340,9 [M+2]⁺

Acid 3-bromo-5-(difluorometil)-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-carboxilic

Hidroxid de sodiu (1 M în apă, 0,95 mmol) s-a adăugat la o soluție de 3-bromo-5-(difluorometil)-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-carboxilat de etil (0,32 mmol) în THF (1,3 mL). Amestecul a fost apoi încălzit la 50 °C timp de 16 h, răcit la RT, acidulat la pH 1 cu HCl (1 M în apă). Straturile au fost partiționate. Stratul apos a fost extras cu DCM (×3). Extractele organice combinate au fost filtrate pe o frită hidrofobă și concentrate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu brut (0,32 mmol) ca un solid alburiu care a fost utilizat direct în etapa următoare. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,31 min, m/z 312,8 [M+2]⁺

3-Bromo-5-(difluorometil)-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-carboxamidă

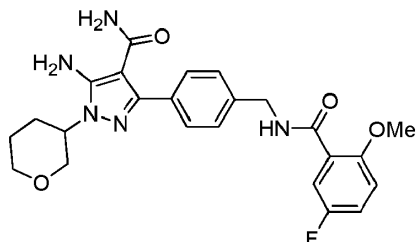
La o soluție de clorură de oxalil (0,48 mmol) s-a adăugat o picătură de DMF și acid 3-bromo-5-(difluorometil)-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-carboxilic (0,32 mmol) în DCM (3 mL) la RT. Amestecul a fost lăsat să se agite la RT timp de 1 oră, răcit la 0 °C și apoi s-a adăugat cu grijă hidroxid de amoniu (28 % în greutate în apă, 1,90 mmol). Amestecul de reacție a fost lăsat să se agite la RT timp de 10 min. Amestecul a fost diluat cu apă și DCM și straturile au fost partiționate. Stratul apos a fost extras cu DCM (×3) și Extractele organice combinate au fost filtrate pe o frită hidrofobă și concentrate sub presiune redusă. Purificarea a dat compusul din titlu (0,27 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,18 min, m/z 311,8 [M+2]⁺

5-(Difluorometil)-3-[4-[[2-(metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general C, acid [4-[[2-(metoxibenzoil)amino]metil]fenil]boronic (0,15 mmol) și 3-bromo-5-(difluorometil)-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-carboxamidă (0,10 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,05 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt):

1,47 min, m/z 471,0 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,36 min, m/z 471,1 [M+H]⁺. ¹H RMN(400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,73 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,68-7,61 (m, 3H), 7,60 (br s, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 53,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 5,28-5,19 (m, 1H), 4,53 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,14-4,03 (m, 2H), 3,94-3,83 (m, 5H), 2,48-2,31 (m, 2H).

Exemplul 113: 5-Amino-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carboxamidă



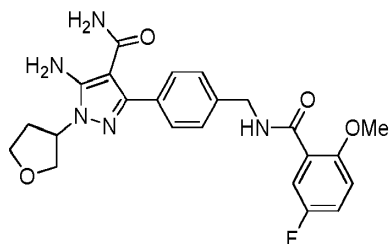
N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-3-il)fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, trifluoro-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,19 mmol) și 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carbonitril (0,14 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,06 mmol) ca solid maro. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,60 min, m/z 450 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-3-il)fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (0,06 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,03 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,41 min, m/z 468,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,22 min, m/z 468,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,83 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,30-4,19 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,54 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,36-3,26 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,79-1,59 (m, 2H).

Exemplul 114: 5-Amino-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,57 mmol), și clorhidrat de tetrahidrofuran-3-ilhidrazină (0,68 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,40 mmol) ca un solid alburii. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,68 min, m/z 334,9 [M+2]⁺

N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-3-il)fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, trifluoro-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,23 mmol) și 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carbonitril (0,18 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,09 mmol) ca un solid alburii. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,53 min, m/z 436 [M+H]⁺

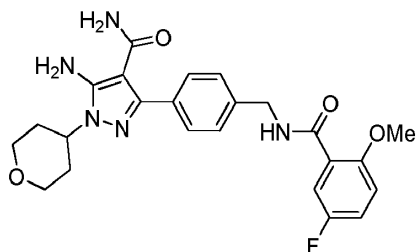
5-Amino-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-3-il)fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (0,09 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,07 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,35 min, m/z 454,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,06 min, m/z 454,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,84 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,38-

7,30 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,99-4,89 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,03-3,92 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,85-3,76 (m, 2H), 2,30-2,21 (m, 2H).

Exemplul 115: **5-Amino-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă**

5



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (1,39 g, 5,29 mmol) și clorhidrat de tetrahidropiran-4-ilhidrazină (1,00 g, 6,35 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (4,78 mmol) ca un solid alburu. LC-MS (ES^+ , Acid scurt): 5,64 min, m/z 347,0 $[M]^+$

N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-3-il)fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă.

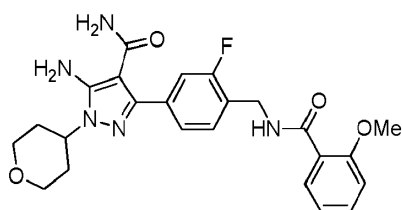
Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carbonitril (4,78 mmol) și trifluoro-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (9,56 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (1,98 mmol) ca solid galben. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,60 min, m/z 450,1 $[M+H]^+$

5-Amino-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-3-il)fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (1,98 mmol) a dat, după purificare, compusul carboxamidă din titlu (1,46 mmol) ca solid bej. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,40 min, m/z 468,1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , Acid lung): 3,14 min, m/z 468,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,84 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 9,2, 3,3$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,55 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,42-4,27 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,48-3,37 (m, 2H), 2,05-1,91 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 2H).

Exemplul 116: **5-Amino-3-[3-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă**

30



5-Amino-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, 2-[(4-bromo-3-fluoro-fenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,88 mmol), și clorhidrat de tetrahidropiran-4-ilhidrazină (1,05 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,60 mmol) ca un solid alburu. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,76 min, m/z 366,9 $[M+2]^+$

N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-3-il)-2-fluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

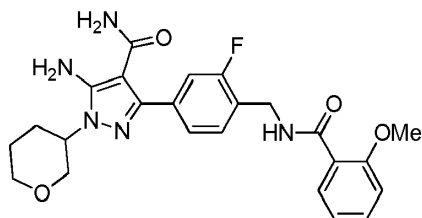
Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carbonitril (0,60 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (1,27 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,49 mmol) ca solid maro. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,56 min, m/z 450,1 $[M+H]^+$

5-Amino-3-[3-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-3-il)-2-fluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,26 mol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,10

mmol) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,35 min, m/z 468,0 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,08 min, m/z 468,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,72 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,34-7,23 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,57 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,40-4,33 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,46-3,39 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 2H).

Exemplul 117: 5-Amino-3-[3-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carboxamidă



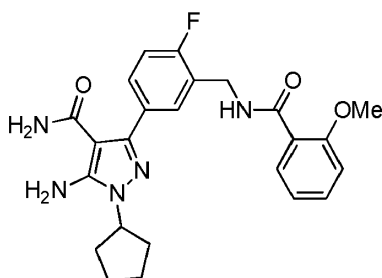
N-[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-3-il)-2-fluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carbonitril (0,20 mmol) și trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,43 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,16 mmol) ca solid maro. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,62 min, m/z 450,0 [M+H]⁺

5-Amino-3-[3-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, N-[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-3-il)-2-fluorofenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,16 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,09 mmol) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,42 min, m/z 468,0 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,24 min, m/z 468,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,72 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,35 (s, 2H), 4,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,30-4,22 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,54 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,39-3,26 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H).

Exemplul de referință 118: 5-Amino-1-ciclopentil-3-[4-fluoro-3-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



N-[5-Bromo-2-fluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

La o soluție de 5-bromo-2-fluorobenzonitril (2,50 mmol) în THF (15 mL), răcită la 0 °C, s-a adăugat în picătură o soluție de complex boran - tetrahidrofuran (1 M în THF, 7,5 mL, 7,50 mmol). Masa de reacție a fost agitată la 0 °C timp de 20 min și apoi la RT timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost stins cu MeOH în picătură (15 mL) și soluția a fost concentrată sub presiune redusă. Uleiul a fost apoi partiționat între o soluție apoasă de NaOH (1 M) și EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a da (5-bromo-2-fluoro-fenil)metanamină brută (629 mg) ca ulei incolor. Uleiul a fost preluat cu THF (10 mL) și răcit la 0 °C. Clorură de 2-metoxibenzoil (2,75 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (7,50 mmol) au fost apoi adăugate secvențial. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 20 min la 0 °C și apoi lăsat să se agite la RT timp de 16 h. Amestecul a fost stins cu o soluție apoasă saturată de NH₄Cl și organicele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul a fost apoi extras cu EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost apoi purificat pentru a da compusul din titlu (1,30 mmol) ca ulei incolor. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,75 min, m/z 339,9 [M+2]⁺

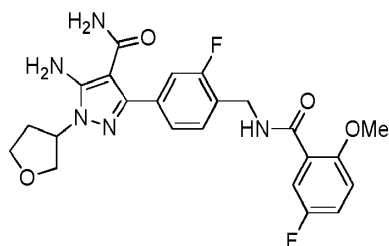
N-[2-Fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general R, *N*-[(5-bromo-2-fluoro-fenil)metil]-2-metoxi-benzamidă (1,30 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (1,26 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,92 min, m/z 386,0 [M+H]⁺

5-Amino-1-ciclopentil-3-[4-fluoro-3-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general D, *N*-[[2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,65 mmol) și 5-amino-3-bromo-1-ciclopentil-pirazol-4-carboxamidă (0,62 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,05 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,56 min, m/z 452,1,0 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,59 min, m/z 452,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,71 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,26 (dd, *J* = 10,0, 8,5 Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,64-4,54 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 2H).

Exemplul 119: 5-Amino-3-[3-fluoro-4-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, 2-[(4-bromo-3-fluoro-fenil)-metoxi-metilen]propandinitril (150 mg, 0,53 mmol), și clorhidrat de tetrahidrofuran-3-ilhidrazină (0,64 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,53 mmol) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,72 min, m/z 352,8 [M+2]⁺

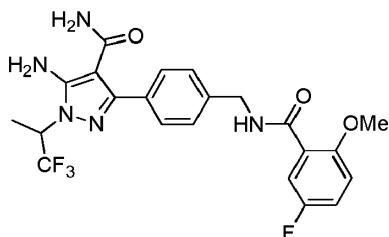
***N*-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-3-il)-2-fluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamidă**

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carbonitril (0,23 mmol) și trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,32 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,20 mmol) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,59 min, m/z 454,0 [M+H]⁺

5-Amino-3-[3-fluoro-4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, *N*-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-3-il)-2-fluorofenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (0,20 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,16 mmol) ca solid bej. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,40 min, m/z 494,0 [M+Na]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,20 min, m/z 472,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,82 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,97-4,91 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,01-3,93 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,83-3,78 (m, 2H), 2,28-2,23 (m, 2H).

Exemplul 120 : 5-Amino-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carboxamidă



***N*-[(2,2,2-Trifluoro-1-metil-etiliden)amino]benzamidă**

Procedeul general S, benzhidrazidă (49,9 mmol) și 1,1,1-trifluoroacetona (74,9 mmol) au dat, după spălare, compusul din titlu ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,45 min, m/z 230,9 [M+H]⁺

N'-(2,2,2-Trifluoro-1-metil-etil)benzohidrazidă

La o soluție de N-[(2,2,2-trifluoro-1-metil-etiliden)amino]benzamidă (21,7 mmol) în THF (50 mL), răcită la 0 °C, s-a adăugat în picătură soluție de complex boran - tetrahidrofuran (1 M în THF, 43,44 mmol). Masa de reacție a fost lăsată să revină la RT și agitată timp de 14 h. Masa de reacție a fost răcită la 0 °C, stinsă cu MeOH (20 mL) și apoi lăsată să revină la RT. Amestecul a fost evaporat și s-a adăugat DCM (75 mL). Suspensia a fost filtrată pentru a îndepărta materiau insolubil. Stratul organic a fost spălat cu clorură de amoniu saturată (50 mL), uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. La uleiul galben s-a adăugat eter de petrol (50 mL) conducând la un solid care se sfărâmă. Solventul a fost redus cu 50% și suspensia a fost răcită într-o baie cu gheață și filtrată. Solidul a fost spălat cu Eter de petrol (25 mL) pentru a da compusul din titlu ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,41 min, m/z 232,9 [M+H]⁺

Clorhidrat de (2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)hidrazină

Urmand procedeul general U, N'-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)benzohidrazidă (4,0 g, 17,2 mmol), a dat clorhidrat de (2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)hidrazină (1,7 g, 10,3 mmol, randament 60%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 9,65 (br s, 2H), 5,97 (br s, 1H), 3,87-3,80 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carbonitril

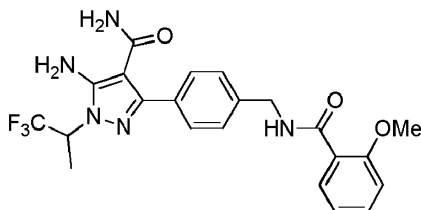
La o soluție de 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (7,98 mmol) în EtOH (50 mL) s-a adăugat trietilamină (31,9 mmol). După agitare 10 min, s-a adăugat clorhidrat de (2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)hidrazină (12,0 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 80 °C timp de 14 h, răcit și concentrat sub presiune redusă. Purificarea suplimentară a dat compusul din titlu (7,24 mmol) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,91 min, m/z 360,9 [M+2]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamidă

Procedeul general K, trifluoro-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (4,26 mmol), și 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carbonitril (2,51 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (2,17 mmol) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,71 min, 462,0 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (0,83 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,42 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,55 min, m/z 480,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,57 min, m/z 480,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,84 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 4H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 5,35-5,24 (m, 1H), 4,56 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,62 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Exemplul 121: 5-Amino-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carboxamidă**N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxibenzamidă**

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carbonitril (0,92 mmol) și potasiu trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de (1,39 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,41 mmol) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,66 min, m/z 444,0 [M+H]⁺

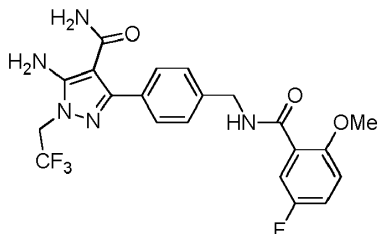
5-Amino-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,40 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,182 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,48 min, m/z 462,0 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,42 min, m/z 461,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,74 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,42 (m, 5H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04

(td, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 6,67 (br s, 2H), 5,33-5,26 (m, 1H), 4,56 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Exemplul 122: 5-Amino-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carboxamidă

5



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carbonitril

O soluție de trietilamină (380,13 mmol) și 2-[(4-bromofenil)-metoximetilen]propanidinitril (25,0 g, 95,03 mmol) în EtOH (600 mL) a fost lăsată să se agite timp de 10 min înainte de a adăuga 2,2,2-trifluoroetil hidrazină (70 % în greutate în apă, 142,54 mmol) într-o alicotă pentru a da aproape imediat o soluție portocalie clară și o exotermicitate de 22-29°C în timp de 2-3 min. Amestecul rezultat a fost apoi încălzit la reflux timp de 5 ore. După ce reacția a atins la finalizare, amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da un solid oranj. Purificarea suplimentară a dat compusul din titlu (25,3 g, 73,31 mmol, randament 77%) ca solid galben pal. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,78 min, m/z 346,8 $[M+2]^+$

15

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamidă

Un amestec de 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carbonitril (29,0 mmol), trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (58,03 mmol), carbonat de cesiu (86,92 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil (2,03 mmol), THF (120 mL) și apă (60 mL) la RT a fost degazat sub vid și suflat cu azot de trei ori. Apoi s-a adăugat acetat de paladiu (II) (1,01 mmol) și amestecul a fost degazat din nou. Amestecul de reacție a fost încălzit la reflux timp de 2 ore, răcit și diluat cu apă (100 mL) și EtOAc (200 mL), filtrat pe Celite® și separat. Stratul apos a fost extras cu EtOAc (100 mL) și extracțele organice combinate au fost spălate cu apă înainte de uscare pe sulfat de magneziu. Purificarea suplimentară a dat un solid care a fost purificat suplimentar utilizând formarea unei suspensii în THF și EtOAc fierbinte (100 mL, 1:1) și precipitare cu Eter de petrol și agitare până la răcire. Produsul a fost separat prin filtrare și spălat cu Eter de petrol pentru a da compusul din titlu (24,7 mmol). UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,61 min, m/z 448,0 $[M+H]^+$

30

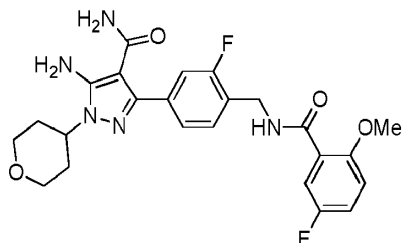
5-Amino-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carboxamidă

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamidă (30,40 mmol) s-a adăugat o soluție de acid sulfuric (304 mmol) și TFA (912 mmol) pentru a da o soluție maro deschis. Amestecul de reacție a fost încălzit la 58 °C timp de 5 ore, răcit și turnat încet într-o soluție răcită cu gheață, de bicarbonat de sodiu (153,2 g, 1824 mmol) în apă (750 mL), și apoi extras cu EtOAc (3×250ml). Extracțele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Purificarea suplimentară a dat compusul din titlu (28,4 mmol). UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,44 min, m/z 463,7 $[M-H]^-$. UPLC-MS (ES^+ , Acid lung): 3,31 min, m/z 465,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,85 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 9,2, 3,3$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 9,2, 4,3$ Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 4,94 (q, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,56 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H).

40

Exemplul 123: 5-Amino-3-[3-fluoro-4-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino] metil]fenil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă

45



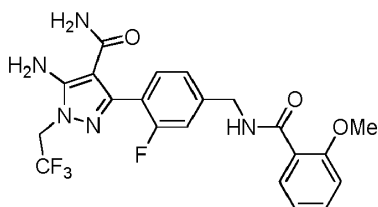
N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-3-il)-2-fluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

5 Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carbonitril (0,22 mmol) și trifluoro-[[[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,31 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,22 mmol, randament cantitativ asumat) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,61 min, m/z 468,0 [M+H]⁺

10 **5-Amino-3-[3-fluoro-4-[[[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă**

15 Procedeul general L, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-3-il)-2-fluorofenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (0,22 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,15 mmol) ca solid bej. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,40 min, m/z 507,9 [M+Na]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,20 min, m/z 486,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,81 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 9,3, 3,4 Hz, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,19 (dd, J = 9,2, 4,3 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,57 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,40-4,32 (m, 1H), 3,96 (dd, J = 11,5, 3,4 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,47-3,37 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 2H).

20 **Exemplul 124: 5-Amino-3-[2-fluoro-4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carboxamidă**



5-Amino-3-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carbonitril

25 Procedeul general H, 2-[(4-bromo-2-fluoro-fenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,73 mmol) și 2,2,2-trifluoroetil hidrazină (70 % în greutate în apă, 0,87 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,47 mmol) ca un solid alburui. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,72 min, m/z 362,8 [M]⁺

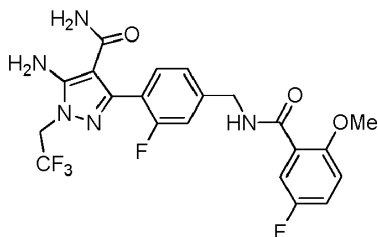
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-il]-3-fluoro-fenil]metil]-2-metoxibenzamidă

30 Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carbonitril (0,23 mmol), și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,34 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,21 mmol) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,56 min, m/z 448,0 [M+H]⁺

35 **5-Amino-3-[2-fluoro-4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carboxamidă**

40 Urmand procedeul general L, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-il]-3-fluorofenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,21 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,15 mmol) ca solid bej. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,41 min, m/z 488,0 [M+Na]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,22 min, m/z 466,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,79 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,64 (s, 2H), 4,99-4,93 (m, 2H), 4,56 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H).

45 **Exemplul 125: 5-Amino-3-[2-fluoro-4-[[[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carboxamidă**



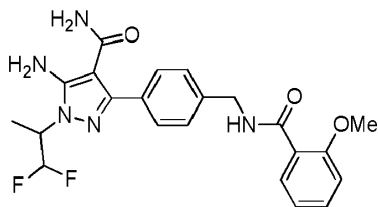
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-il]-3-fluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carbonitril (0,23 mmol) și trifluoro-[[[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,33 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,20 mmol) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,61 min, m/z 466,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2-fluoro-4-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-il]-3-fluorofenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (0,20 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,12 mmol) ca solid bej. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,46 min, m/z 506,0 [M+Na]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,34 min, m/z 484,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,89 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 9,2, 3,5 Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,25 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 9,1, 4,2 Hz, 1H), 6,64 (s, 2H), 4,99-4,93 (m, 2H), 4,56 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H).

Exemplul 126: 5-Amino-1-(2,2-difluoro-1-metil-etil)-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



N-[(2,2-Difluoro-1-metil-etiliden)amino]carbamate de tert-butil

Procedeul general E modificat la 60 °C, carbazat de *tert*-butil (1,51 mmol) și 1,1-difluoro-propan-2-onă (1,82 mmol) au dat compusul din titlu brut (1,51 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁻, Acid scurt): 1,45 min, m/z 206,8 [M-H]⁻

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,2-difluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carbonitril

Procedeul general O la RT, N-[(2,2-difluoro-1-metil-etiliden)amino]carbamate de *tert*-butil (0,58 mmol) și 2-[[4-bromofenil]-metoxi-metilen]propandinitril (0,46 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,43 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,83 min, m/z 340,6 [M]⁺

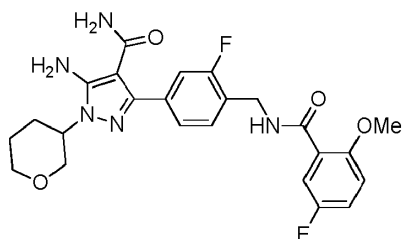
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2,2-difluoro-1-metil-etil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxibenzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,2-difluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carbonitril (0,15 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,22 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,08 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,60 min, m/z 426,0 [M+H]⁺

5-Amino-1-(2,2-difluoro-1-metil-etil)-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2,2-difluoro-1-metil-etil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,08 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,04 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,43 min, m/z 444,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,25 min, m/z 444,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,73 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,38 (m, 5H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,53 (s, 2H), 6,21 (dt, J = 55,7, 5,3 Hz, 1H), 4,85-4,70 (m, 1H), 4,54 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Exemplul 127: 5-Amino-3-[3-fluoro-4-[[[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, clorhidrat de tetrahidropiran-3-ilhidrazină (0,77 mmol) și 2-[(4-bromo-3-fluorofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,64 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,20 mmol) ca un solid alburui. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,85 min, m/z 366,9 [M+2]⁺

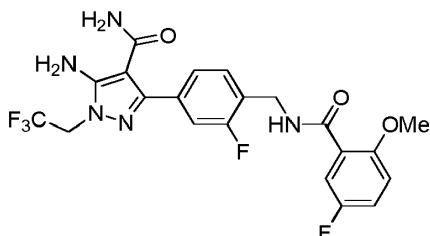
N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-3-il)-2-fluorofenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carbonitril (0,18 mmol) și trifluoro-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (106 mg, 0,37 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (54 mg, 0,12 mmol, randament 66%) ca solid maro. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,68 min, m/z 468,0 [M+H]⁺

5-Amino-3-[3-fluoro-4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-3-il)-2-fluorofenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (54 mg, 0,12 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (20 mg, 0,04 mmol, randament 36%) ca un solid alburui. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,47 min, m/z 485,9 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,37 min, m/z 486,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,81 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,37-7,26 (m, 3H), 7,19 (dd, J = 9,3, 4,3 Hz, 1H), 6,35 (s, 2H), 4,56 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,30-4,22 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87-3,82 (m, 2H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H).

Exemplul 128: 5-Amino-3-[3-fluoro-4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil] fenil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general H, 2-[(4-bromo-3-fluorofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (500 mg, 1,78 mmol) și 2,2,2-trifluoroetil hidrazină (70 % în greutate în apă, 31 μL, 2,13 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-10% în DCM, 5-amino-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carbonitril (132 mg, 0,36 mmol, randament 20%) ca solid maro. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,82 min, m/z 362,7 [M]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-il]-2-fluorofenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamidă

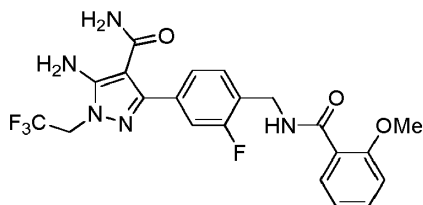
Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carbonitril (0,18 mmol) și trifluoro-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,27 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,12 mmol) ca solid oranj pal. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,68 min, m/z 465,9 [M+H]⁺.

5-Amino-3-[3-fluoro-4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-il]-2-fluorofenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (0,12 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (22 mg, 0,05 mmol, randament 39%) ca solid maro deschis. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,50 min, m/z 484,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,44 min, m/z 484,0 [M+H]⁺. ¹H RMN

(400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,82 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 9,7, 3,7 Hz, 1H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,19 (dd, J = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 6,63 (s, 2H), 4,95 (q, J = 9,3 Hz, 2H), 4,57 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H).

5 **Exemplul 129:** 5-Amino-3-[3-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carboxamidă



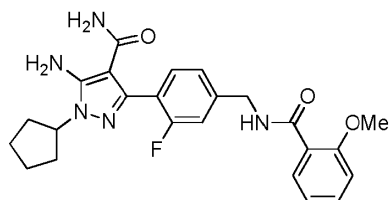
10 **N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă**

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carbonitril (0,18 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,27 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,07 mmol) ca solid maro pal. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,63 min, m/z 448,0 $[M+H]^+$

15 **5-Amino-3-[3-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carboxamidă**

Urmand procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-il]-2-fluorofenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (27 mg, 0,06 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,03 mmol, randament 54%) ca solid maro deschis. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,45 min, m/z 466,1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , Acid lung): 3,32 min, m/z 466,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,73 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,61 (s, 2H), 5,00-4,90 (m, 2H), 4,57 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H).

25 **Exemplul 130:** 5-Amino-1-ciclopentil-3-[2-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



30 **5-Amino-3-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril**

Urmand procedeul general H, 2-[[4-(4-bromo-2-fluorofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,71 mmol) și clorhidrat de ciclopentilhidrazină (0,85 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,37 mmol) ca rășină galbenă. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,95 min, m/z 350,8 $[M+2]^+$

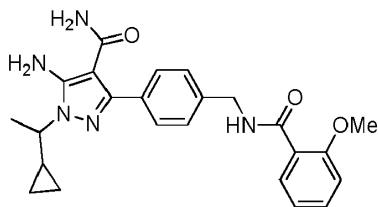
35 **N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-3-fluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă**

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril (0,37 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,41 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,32 mmol) ca solid galben. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,70 min, m/z 434,1 $[M+H]^+$

40 **5-Amino-1-ciclopentil-3-[2-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă**

Procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-3-fluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,32 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,07 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,53 min, m/z 452,1 $[M+H]^+$. UPLC-MS (ES^+ , Acid lung): 3,52 min, m/z 452,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,79 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,04 (td, J = 11,2, 0,9 Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,56 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,02-1,73 (m, 6H), 1,64-1,56 (m, 2H).

45 **Exemplul 131:** 5-Amino-1-(1-ciclopropiletil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



N-[1-Ciclopropiletilidenamino]carbamate de *tert*-butil

Urmand procedeul general E, ciclopropil metil cetonă (0,60 mL, 6,06 mmol), și carbazat de *tert*-butil (880 mg, 6,66 mmol) au dat compusul din titlu (6,06 mmol) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,35 (br s, 1H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 0,77 (s, 2H), 0,75 (s, 2H).

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(1-ciclopropiletil)pirazol-4-carbonitril

La o soluție de N-[1-ciclopropiletilidenamino]carbamate de *tert*-butil (6,05 mmol) in THF (20 mL) s-a adăugat o soluție de complex boran dimetil sulfură (2 M în THF, 10,3 mmol). Masa de reacție a fost agitată la RT timp de 2 ore și apoi volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Reziduul a fost preluat cu MeOH (20 mL) și s-a adăugat acid clorhidric concentrat (30,3 mmol). Apoi amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 16 h și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost preluat cu EtOH (10 mL) urmat de adăugare de 2-[(4-bromofenil)-metoximetilen]propandinitril (100 mg, 0,38 mmol) și trietilamină (1,9 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la reflux și agitat timp de 16 h. Toate volatilele au fost apoi îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost purificat pentru a da compusul din titlu (0,33 mmol) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,95 min, m/z 332,9 [M+2]⁺

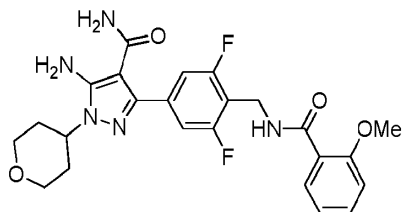
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(1-ciclopropiletil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(1-ciclopropiletil)pirazol-4-carbonitril (0,33 mmol), și trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,48 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,12 mmol) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,67 min, m/z 416,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-(1-ciclopropiletil)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(1-ciclopropiletil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,12 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,06 mmol) ca solid. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,47 min, m/z 434,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,35 min, m/z 434,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,73 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 5H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,26 (s, 2H), 4,54 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,71-3,64 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,33-1,23 (m, 1H), 0,58-0,51 (m, 1H), 0,40-0,34 (m, 2H), 0,28-0,22 (m, 1H).

Exemplul 132: 5-Amino-3-[3,5-difluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general H modificat la RT, 2-[(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-metoximetilen]propandinitril (0,98 mmol) și clorhidrat de tetrahidropiran-4-ilhidrazină (1,18 mmol) au dat compusul din titlu brut (0,98 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,82 min, m/z 339,0 [M]⁺

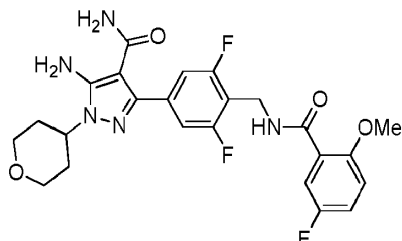
N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-3-il)-2,6-difluoro-fenil]metil]-2-metoxibenzamidă

Procedeul general K, trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (1,09 mmol) și 5-amino-3-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carbonitril (0,49 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,13 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,62 min, m/z 468,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[3,5-difluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă

Urmând metoda generală L, *N*-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-3-il)-2,6-difluorofenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,13 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,01 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,40 min, *m/z* 486,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,18 min, *m/z* 486,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,57 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,27 (br s, 2H), 4,58 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,43-4,32 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,43 (t, *J* = 11,9 Hz, 2H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 2H).

Exemplul 133: 5-Amino-3-[3,5-difluoro-4-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino] metil]fenil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă



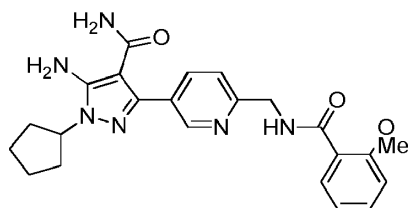
***N*-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-3-il)-2,6-difluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamidă**

Procedeul general K, trifluoro-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]borohidruă de potasiu (0,99 mmol) și 5-amino-3-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carbonitril (0,49 mmol) au dat compusul din titlu brut (0,49 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,67 min, *m/z* 486,0 [M+H]⁺

5-Amino-3-[3,5-difluoro-4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, *N*-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-3-il)-2,6-difluorofenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (0,49 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,09 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,45 min, *m/z* 504,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,31 min, *m/z* 504,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,67 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 9,0, 3,3 Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,26-7,13 (m, 3H), 6,27 (br s, 2H), 4,58 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,43-4,33 (m, 1H), 3,99-3,94 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,43 (t, *J* = 11,1 Hz, 2H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 2H).

Exemplul 134: 5-Amino-1-ciclopentil-3-[6-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]-3-piridil]pirazol-4-carboxamidă



***N*-[(5-Bromo-2-piridil)metil]-2-metoxi-benzamidă**

La o soluție de (5-bromo-2-piridil)metanamină (1,60 mmol) în DMF (4 mL), la 0 °C, s-a adăugat *N,N*-diizopropiletilamină (4,81 mmol). După 10 min de agitare, s-a adăugat încet clorură de 2-metoxibenzoil (3,21 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la RT și agitat sub azot timp de 18 h. Amestecul a fost stins cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și diluat cu EtOAc. Straturile au fost partiționate și stratul apos a fost extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și concentrate sub presiune redusă. Purificarea suplimentară a dat compusul din titlu (0,92 mmol) ca ulei galben pal. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,53 min, *m/z* 322,8 [M+2]⁺

Acid [6-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]-3-piridil]boronic

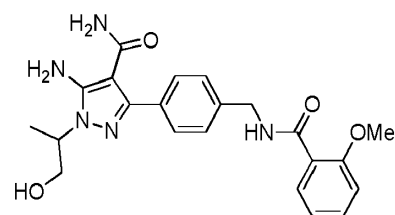
La o soluție de *N*-[(5-bromo-2-piridil)metil]-2-metoxi-benzamidă (240 mg, 0,75 mmol) în THF (10 mL), la -78 °C, s-a adăugat încet triizopropilborat (0,35 mL, 1,50 mmol). S-a adăugat în picătură o soluție de *n*-butillitiu (2,5 M în hexan, 0,90 mL, 2,24 mmol) și amestecul a fost agitat la -78 °C timp de 1 oră, și apoi lăsat să revină la -20 °C timp de 1,5 h. Amestecul de reacție a fost stins cu acid clorhidric (2 M), neutralizat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și partiționat cu EtOAc. Stratul apos a fost extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost filtrate pe o frită hidrofobă și concentrate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (0,86

mmol), care a fost utilizat ca atare în etapa următoare. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 0,99 min, m/z 287,0 [M+H]⁺

5-Amino-1-ciclopentil-3-[6-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]-3-piridil]pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general D, acid [6-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]-3-piridil]boronic
(0,86 mmol) și 5-amino-3-bromo-1-ciclopentil-pirazol-4-carboxamidă (0,43 mmol) a dat, după
purificare, compusul din titlu (0,09 mmol) ca solid maro deschis. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt):
1,36 min, m/z 435,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,07 min, m/z 435,1 [M+H]⁺. ¹H RMN
(400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,99 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,64 (m, 1H), 7,88 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H),
7,84 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,6, 0,9
Hz, 1H), 7,01 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 4,68-4,59 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,02-1,86 (m,
4H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H).

Exemplul 135: 5-Amino-1-(2-hidroxi-1-metil-etil)-3-[4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



N-[(2-Hidroxi-1-metil-etiliden)amino]carbamate de *tert*-butil

Procedeul general E, carbatat de *tert*-butil (7,57 mmol) și hidroxiacetona (9,08 mmol) au
dat compusul din titlu (7,57 mmol) ca ulei galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,07 min, m/z
188,9 [M+H]⁺

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(2-hidroxi-1-metil-etil)pirazol-4-carbonitril

Procedeul general O, N-[(2-hidroxi-1-metil-etiliden)amino]carbamate de *tert*-butil (7,39
mmol) și 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,76 mmol), au dat după purificare,
compusul din titlu (0,28 mmol) ca un solid alburiu. UPLC (ES⁺, Acid scurt): 1,59 min, 322,9 m/z
[M+2]⁺

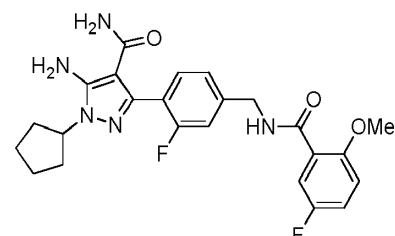
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2-hidroxi-1-metil-etil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, trifluoro-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidru de potasiu
(0,72 mmol), și 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2-hidroxi-1-metil-etil)pirazol-4-carbonitril (0,28
mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,22 mmol) ca un solid oranj. UPLC-MS (ES⁺,
Acid scurt): 1,42 min, 406,1 m/z [M+H]⁺

5-Amino-1-(2-hidroxi-1-metil-etil)-3-[4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2-hidroxi-1-metil-etil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă
(0,22 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,07 mmol) ca solid maro pal. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,25 min, 424,1 m/z [M+H]⁺. UPLC-MS
(ES⁺, Acid lung): 2,78 min, 424,1 m/z [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,74 (t, J = 6,0
Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 5H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m,
1H), 6,24 (s, 2H), 4,89 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,36-4,27 (m, 1H), 3,90 (s, 3H),
3,70-3,62 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Exemplul 136: 5-Amino-1-ciclopentil-3-[2-fluoro-4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-3-fluorofenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril
(0,28 mmol) și trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidru de

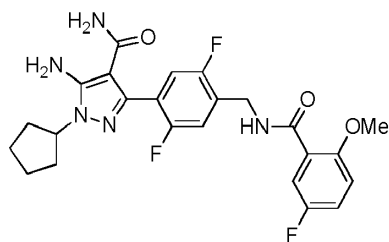
potasiu (89 mg, 0,31 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (126 mg, 0,28 mmol, 99%) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,75 min, m/z 452,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-ciclopentil-3-[2-fluoro-4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

5 Urmand procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-3-fluorofenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (133 mg, 0,29 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (66 mg, 0,14 mmol, randament 47%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,58 min, m/z 470,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,63 min, m/z 470,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,88 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 3H), 6,28 (s, 2H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,03-1,73 (m, 6H), 1,63-1,53 (m, 2H).

10 **Exemplul 137: 5-Amino-1-ciclopentil-3-[2,5-difluoro-4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă**

15



N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-2,5-difluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

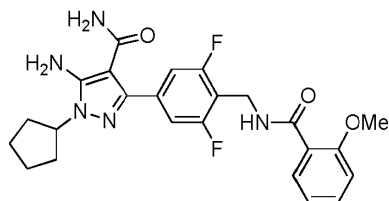
20 Procedeul general K, 5-amino-3-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril (0,39 mmol) și trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidru de potasiu (0,58 mmol) au dat, după recristalizare din MeOH, compusul din titlu (0,23 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,83 min, m/z 470,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-ciclopentil-3-[2,5-difluoro-4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

25 Procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-2,5-difluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (0,22 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,13 mmol) ca solid maro pal. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,66 min, m/z 488,2 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,80 min, m/z 488,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,86 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,27-7,17 (m, 3H), 6,23 (s, 2H), 4,66-4,58 (m, 1H), 4,55 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 2H).

30 **Exemplul 138: 5-Amino-1-ciclopentil-3-[3,5-difluoro-4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă**

35



5-Amino-3-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-1-ciclopentil pirazol-4-carbonitril

40 Procedeul general modificat H la RT, clorhidrat de ciclopentilhidrazină (0,47 mmol) și 2-[[4-cloro-3,5-difluorofenil]-metoxi-metilen]propandinitril (0,39 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,31 mmol) ca un solid alburui. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,13 min, m/z 323,0[M]⁺

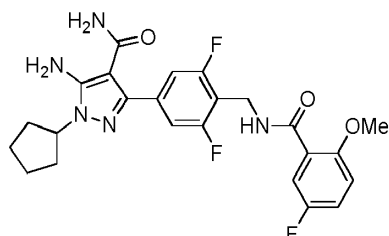
N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-2,6-difluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

45 Procedeul general K, 5-amino-3-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril (0,16 mmol) și trifluoro-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidru de potasiu (0,31 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,11 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,86 min, m/z 452,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-ciclopentil-3-[3,5-difluoro-4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, *N*-[[4-(5-amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-2,6-difluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,11 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,08 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,64 min, m/z 470,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,80 min, m/z 470,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,56 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,20 (s, 2H), 4,68-4,54 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,05-1,73 (m, 6H), 1,65-1,51 (m, 2H).

Exemplul 139: 5-Amino-1-ciclopentil-3-[3,5-difluoro-4-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]pirazol-4-carboxamidă



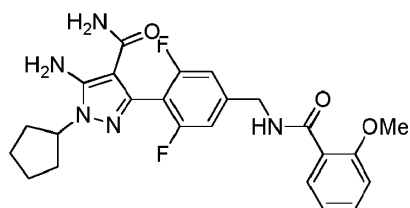
***N*-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-2,6-difluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă**

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-cloro-3,5-difluorofenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril (0,16 mmol) și trifluoro-[[[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,39 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (20 mg, 0,04 mmol, randament 27%) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,91 min, m/z 470,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-ciclopentil-3-[3,5-difluoro-4-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, *N*-[[4-(5-amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-2,6-difluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (0,04 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,03 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,69 min, m/z 488,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,92 min, m/z 488,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,66 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,25-7,12 (m, 3H), 6,20 (s, 2H), 4,67-4,52 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,05-1,73 (m, 6H), 1,65-1,52 (m, 2H).

Exemplul 140: 5-Amino-1-ciclopentil-3-[2,6-difluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromo-2,6-difluoro-fenil)-1H-pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H în absența trietilaminei, hidrat de hidrazină (55-60% în apă, 1,43 mmol) și 2-[(4-bromo-2,6-difluoro-fenil)-metoxi-metilen]propandinitril (1,19 mmol) au dat compusul din titlu brut (1,17 mmol) ca solid galben pal. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,42 min, m/z 300,8 [M+2]⁺

5-Amino-3-(4-bromo-2,6-difluoro-fenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general N, 5-amino-3-(4-bromo-2,6-difluoro-fenil)-1H-pirazol-4-carbonitril (350 mg, 1,17 mmol) și bromociclopentan (1,76 mmol) au dat, după purificare, un amestec de 5-amino-3-(4-bromo-2,6-difluoro-fenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril și compusul din titlu (raport 3:2) (0,80 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,86 și 1,92 min, m/z 368,9 [M+2]⁺

***N*-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-3,5-difluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă**

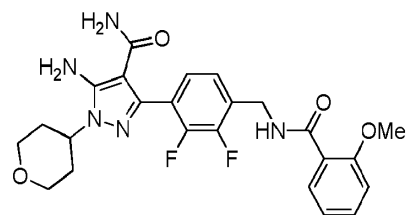
Procedeul general K, un amestec de 5-amino-3-(4-bromo-2,6-difluoro-fenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril și 3-amino-5-(4-bromo-2,6-difluoro-fenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril (0,33 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,36

mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,12 mmol) ca un solid alburii. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,72 min, m/z 452,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-ciclopentil-3-[2,6-difluoro-4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-3,5-difluorofenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,12 mmol) a dat, după purificare compusul din titlu (0,03 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,56 min, m/z 470,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,60 min, m/z 470,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,81 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 3H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,28 (br s, 2H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,90-1,72 (m, 4H), 1,62-1,52 (m, 2H).

Exemplul 141: 5-Amino-3-[2,3-difluoro-4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general H, 2-[(4-cloro-2,3-difluorofenil)-metoximetilen]propandinitril (200 mg, 0,79 mmol) și clorhidrat de tetrahidropiran-4-ilhidrazină (144 mg, 0,94 mmol) au dat, după purificare compusul din titlu (0,65 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,68 min, m/z 339,0 [M]⁺

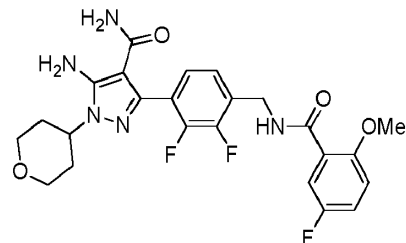
N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-3-il)-2,3-difluoro-fenil]metil]-2-metoxibenzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carbonitril (0,32 mmol) și trifluoro-[[2-metoxibenzoil]amino]borohidru de potasiu (0,65 mmol) au dat, după purificare compusul din titlu (0,24 mmol) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,55 min, m/z 468,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2,3-difluoro-4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-3-il)-2,3-difluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (112 mg, 0,24 mmol) a dat, după purificare compusul din titlu (78 mg, 0,16 mmol, randament 67%) ca un solid alburii. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,40 min, m/z 486,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,12 min, m/z 486,2 [M+H]⁺. ¹H RMN(400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,77 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,29-7,19 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,43-4,32 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,45-3,39 (m, 2H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H).

Exemplul 142: 5-Amino-3-[2,3-difluoro-4-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă



N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-3-il)-2,3-difluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamidă

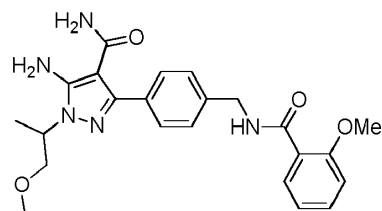
Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carbonitril (106 mg, 0,31 mmol) și trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil]amino]borohidru de potasiu (181 mg, 0,63 mmol) au dat, după purificare

compusul din titlu (124 mg, 0,26 mmol, randament 82%) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,60 min, m/z 486,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2,3-difluoro-4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-3-il)-2,3-difluorofenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (0,25 mmol) a dat, după purificare compusul din titlu (0,12 mmol) ca un solid alburui. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,44 min, m/z 504,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,24 min, m/z 504,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,87 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 3H), 6,31 (s, 2H), 4,60 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,46-3,39 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,78-1,76 (m, 2H).

Exemplul 143: 5-Amino-3-[4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]-1-(2-metoxi-1-metil-etil)pirazol-4-carboxamidă



N-[(2-Metoxi-1-metil-etiliden)amino]carbamat de *tert*-butil

Procedeul general E, carbazat de *tert*-butil (3,78 mmol) și metoxiacetonă (2,27 mmol) a dat, compusul din titlu (2,27 mmol) ca ulei galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,36 min, m/z 202,9 [M+H]⁺

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(2-metoxi-1-metil-etil)pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general O, N-[(2-metoxi-1-metil-etiliden)amino]carbamat de *tert*-butil (830 mg, 4,11 mmol), și 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,76 mmol) au dat, după purificare compusul din titlu (0,18 mmol). UPLC-MS (Acid scurt): 1,82 min, 337 m/z [M+2]⁺

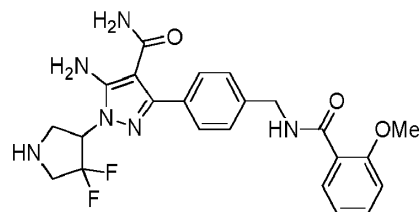
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2-metoxi-1-metil-etil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, trifluoro-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidruură de potasiu (0,31 mmol), și 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2-metoxi-1-metil-etil)pirazol-4-carbonitril (0,18 mmol) au dat, după purificare compusul din titlu (0,13 mmol) ca un solid alburui. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,57 min, 420,1 m/z [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[2-metoxibenzoil]aminolmetil]fenil]-1-(2-metoxi-1-metil-etil)pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2-metoxi-1-metil-etil)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,13 mmol) a dat, după purificare compusul din titlu (0,03 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,38 min, 438,1 m/z [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,10 min, 438,1 m/z [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,73 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,51-7,38 (m, 5H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,54 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,48-4,51 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,49 (dd, J = 9,8, 5,4 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Exemplul 144: 5-Amino-1-(4,4-difluoropirolidin-3-il)-3-[4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



4-Metilbenzensulfonat de 2,2-difluorovinil

O soluție de tosilat de 2,2,2-trifluoroetil (33,4 mmol) în THF anhidru (111 mL), la -78 °C, și o soluție de *n*-butillitiu (11 M în hexan, 66,9 mmol) s-a agitat la -78 °C timp de 20 min, apoi s-a stins cu un amestec de apă (20 mL) și THF (20 mL) în timp ce temperatura internă se menține la -60 °C, apoi s-a încălzit la RT și s-a extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate

cu o soluție saturată de saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Purificarea a dat compusul din titlu (26,9 mmol) ca ulei incolor. ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6 , δ): 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,85 (dd, J = 15,6, 3,9 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H).

5 **4-Metilbenzensulfonat de(1-benzil-4,4-difluoro-pirolidin-3-il)**

Un amestec de 4-metilbenzensulfonat de 2,2-difluorovinil (26,6 mmol), și *N*-(metoximetil)-*N*-(trimetilsililmetil)benzilamină (106 mmol), sub azot, a fost încălzit la 130 °C timp de 5 min. S-a adăugat în picătură acid trifluoroacetic (2,66 mmol) și s-a agitat timp de 30 min la 130 °C, s-a răcit la RT, s-a concentrat sub presiune redusă și s-a adăugat trietilamină (2,66 mmol). Reziduul a fost apoi purificat pentru a da compusul din titlu (23,0 mmol) ca ulei galben deschis. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,98 min, m/z 368,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 **1-Benzil-4,4-difluoro-pirolidin-3-ol**

Strunjături de magneziu (1,7 g, 64,6 mmol) au fost adăugate la o soluție de (1-benzil-4,4-difluoro-pirolidin-3-il) 4-metilbenzensulfonat (12,9 mmol) în MeOH (40 mL), sub azot, la 0 °C. Masa de reacție a fost agitată la RT timp de 1 oră, s-a adăugat încet apă (4 mL) urmată de acid clorhidric (5 M, 20 mL). Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă, s-a alcalinizat cu KOH apos la pH 8 și s-a extras cu DCM ($\times 3$). Extractele organice au fost combinate, uscate pe o frită hidrofobă, și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu EtOAc și agitat la RT timp de 16 h, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul rezultat a fost purificat pentru a da compusul din titlu (9,15 mmol) ca ulei galben. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7,39-7,23 (m, 5H), 5,69 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,13-4,01 (m, 1H), 3,66-3,53 (m, 2H), 3,15-3,00 (m, 2H), 2,73-2,59 (m, 1H), 2,32-2,26 (m, 1H).

20 **3,3-Difluoro-4-hidroxi-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil**

Sub o atmosferă de azot, la o soluție de 1-benzil-4,4-difluoro-pirolidin-3-ol (6,78 mmol) în EtOH (60 mL) s-a adăugat di-*tert*-butil dicarbonat (8,14 mmol) urmat de hidroxid de paladiu (20 % în greutate pe carbon, 1,14 mmol). Masa de reacție a fost suflată cu hidrogen de câteva ori, și agitată la RT timp de 16 h. Masa de reacție a fost apoi filtrată pe un strat de Celite® și filtratul este concentrat sub presiune redusă. Purificarea suplimentară a dat compusul din titlu (4,95 mmol) ca ulei galben. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 6,08 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,66-3,55 (m, 3H), 3,22-3,20 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

30 **3,3-Difluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil**

La o soluție de 3,3-difluoro-4-hidroxi-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (3,04 mmol) în DCM anhidru (20 mL), la -20 °C și sub azot, s-a adăugat în picătură anhidridă trifluorometansulfonică (1 M în DCM, 7,57 mmol). Masa de reacție a fost agitată la -20 până la -10 °C timp de 40 min, stinsă cu acid citric apos (0,5 M), alcalinizată cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu pentru a obține pH de aproximativ 4,5 și extrasă cu DCM. Extractele organice au fost combinate, uscate pe o frită hidrofobă și concentrate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu brut (2,51 mmol) ca ulei maro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 5,98-5,93 (m, 1H), 3,97-3,68 (m, 3H), 3,71-3,67 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

40 **5-Amino-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-carbonitril**

Procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,76 mmol) și hidrat de hidrazină (55-60% în apă, 1,9 mmol) fără trietilamină a dat, după purificare compusul din titlu (0,69 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,44 min, m/z 265,9 $[\text{M}+2]^+$

45 **4-[5-Amino-3-(4-bromofenil)-4-ciano-pirazol-1-il]-3,3-difluoro-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil**

O soluție de 3,3-difluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (578 mg, 1,59 mmol), 5-amino-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-carbonitril (300 mg, 1,14 mmol) și carbonat de cesiu (743 mg, 2,28 mmol) în DMF (12 mL) a fost încălzită la 90 °C timp de 2,5 h. Masa de reacție a fost răcită la RT, diluată cu apă și extrasă cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Purificarea a dat compusul din titlu (105 mg, 0,22 mmol) ca solid oranj. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 2,06 min, m/z 468,0 $[\text{M}]^+$

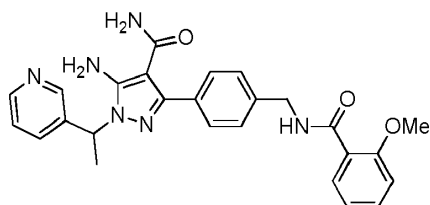
50 **4-[5-Amino-4-ciano-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]-3,3-difluoro-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil**

Procedeul general K, 4-[5-amino-3-(4-bromofenil)-4-ciano-pirazol-1-il]-3,3-difluoro-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (0,22 mmol) și trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,37 mmol) a dat, după purificare compusul din titlu (0,15 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,82 min, m/z 553,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

60 **5-Amino-1-(4,4-difluoropirolidin-3-il)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)aminolmetil]fenil] pirazol-4-carboxamidă**

Procedeul general M, 4-[5-amino-4-ciano-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]-3,3-difluoro-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (80 mg, 0,14 mmol) a dat, după purificare compusul din titlu (20 mg, 0,04 mmol, randament 29%) ca solid galben deschis. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,14 min, m/z 471,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,42 min, m/z 471,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 5H), 7,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,54 (br s, 2H), 5,04-4,96 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,54-3,45 (m, 2H), 3,26-3,07 (m, 2H).

Exemplul 145: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[1-(3-piridil)etil]pirazol-4-carboxamidă



1-(3-Piridil)etanol

Sub o atmosferă de azot, bromo(metil)magneziu (2,7 M în dietil eter, 0,31 mmol) și o soluție de 3-piridincarboxaldehidă (1,60 mmol) în THF (3,2 mL) la -78 °C s-au agitat la RT timp de 1 oră, stins cu MeOH și concentrat sub presiune redusă. Purificarea a dat compusul din titlu (1,47 mmol) ca ulei clar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,65-8,58 (m, 1H), 8,56-8,50 (m, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 4,99 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 1,56 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H)

3-Acetilpiridină

Piridină (0,04 mL, 0,49 mmol) s-a adăugat la o soluție de clorocromat de piridiniu (2,20 mmol) și 1-(3-piridil)etanol (1,47 mmol) în DCM (3 mL) la 0 °C. Masa de reacție a fost lăsată să se agite la RT timp de 2 ore, cu DCM și reziduul negru obținut a fost spălat cu mai mult DCM (?3). Organicele combinate au fost apoi trecute printr-un strat de Celite® și solventul îndepărtat sub presiune redusă pentru a da 3-acetilpiridină brută (0,66 mmol) ca ulei de culoare închisă care a fost utilizat direct în etapa următoare. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 9,27-9,15 (m, 1H), 8,88-8,76 (m, 1H), 8,29 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,53-7,44 (m, 1H), 2,68 (s, 3H)

N-[1-(3-Piridil)etilidenamino]carbamate de *tert*-butil

Urmand procedeul general E, 3-acetilpiridină (0,66 mmol) a dat, după purificare compusul din titlu (97 mg, 0,41 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,05 min, m/z 236,0 [M+H]⁺

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-[1-(3-piridil)etil]pirazol-4-carbonitril

Procedeul general O modificat la RT, N-[1-(3-piridil)etilidenamino]carbamate de *tert*-butil (97 mg, 0,41 mmol) și 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,34 mmol) au dat, după purificare compusul din titlu (0,33 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,55 min, m/z 369,9 [M+2]⁺

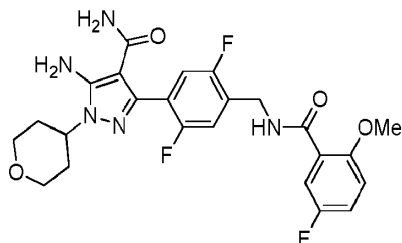
N-[4-[5-Amino-4-ciano-1-[1-(3-piridil)etil]pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-[1-(3-piridil)etil]pirazol-4-carbonitril (0,22 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidruură de potasiu (0,54 mmol) au dat, după purificare compusul din titlu (0,16 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,37 min, m/z 453,2 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[1-(3-piridil)etil]pirazol-4-carboxamidă

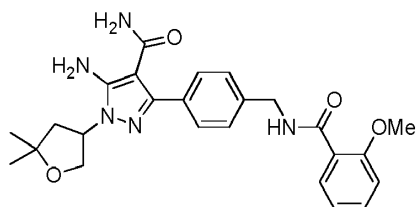
Procedeul general M, N-[4-[5-amino-4-ciano-1-[1-(3-piridil)etil]pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,16 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (47 mg, 0,10 mmol, randament 62%) ca solid galben deschis. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,20 min, m/z 471,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,62 min, m/z 471,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,51-7,34 (m, 6H), 7,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,47 (br s, 2H), 5,66 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,76 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)

Exemplul 146: 5-Amino-3-[2,5-difluoro-4-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino] metil]fenil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă



5 Procedeele generale K și M, 5-amino-3-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-4-il-
pirazol-4-carbonitril (0,38 mmol) și trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxi-
benzoil]amino]metil]borohidruă de potasiu (0,77 mmol) au dat, după purificare compusul din titlu
(43 mg, 0,09 mmol, randament 24%). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,42 min, m/z 504,1 [M+H]⁺.
UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,24 min, m/z 504,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ):
10 8,86 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 9,1, 3,3 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,20
(dd, *J* = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,56 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,42-4,33 (m, 1H), 3,96 (dd, *J* =
11,9, 4,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,42 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,77 (d, *J* = 12,0 Hz,
2H).

15 metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



20 S-a adăugat în picătură acetona anhidră (136,19 mmol) la o soluție de bromură de
alilmagneziu (1 M în dietil eter, 272,4 mmol) la 0 °C. După agitare la 0 °C timp de 15 min,
amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 2 ore. O soluție saturată de NH₄Cl s-a adăugat
pentru partiționarea straturilor. Stratul apos a fost extras cu dietil eter, spălat cu apă și o soluție
saturată de sare, uscat pe sulfat de sodiu și toate volatilele au fost îndepărtate cu grijă sub
25 presiune redusă pentru a da 2-metilpent-4-en-2-ol (49,64 mmol) ca ulei incolor. ¹H RMN (400
MHz, CDCl₃, δ): 5,98-5,83 (m, 1H), 5,23-5,09 (m, 2H), 2,26 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,29-1,26 (m,
1H), 1,25 (s, 6H)

2-Metilpent-4-en-2-ol (20,0 mmol) a fost dizolvat în *tert*-butanol (88 mL) și apă (88 mL) și s-a adăugat ADMix-*beta* (16 g). Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 72 h. S-au adăugat EtOAc (25 mL) și sulfat de sodiu (12 g), masa de reacție a fost agitată timp de 1 oră până la separarea clară a celor două faze. Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc, uscată pe sulfat de sodiu și toate volatilele îndepărtate sub presiune redusă pentru a da 4-metilpentan-1,2,4-triol brut (8,34 mmol) ca ulei incolor. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 4,19-4,07 (m, 1H), 3,75-3,60 (m, 2H), 3,55-3,44 (m, 1H), 2,41 (br s, 1H), 2,16-2,00 (m, 1H), 1,78 (dd, *J* = 14,5, 10,8 Hz, 1H), 1,50 (dd, *J* = 14,5, 2,3 Hz, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

4-Metilpentan-1,2,4-triol (8,35 mmol) a fost dizolvat în DCM (40 mL), amestecul de reacție a fost purtat cu azot, apoi s-au adăugat clorură de *p*-toluensulfonil (12,52 mmol) și trietilamină (25,04 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la reflux și agitat timp de 48 h. O soluție saturată de NH₄Cl s-a adăugat pentru partiționarea straturilor, stratul organic a fost extras cu DCM, spălat cu o soluție saturată de sare, uscat pe sulfat de sodiu și toate volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Purificarea prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-100% în heptană dă 5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-ol (3,56 mmol) ca ulei incolor. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 4,57-4,46 (m, 1H), 3,97 (dd, *J* = 9,9, 4,5 Hz, 1H), 3,82 (ddd, *J* = 9,9, 2,5, 1,2 Hz, 1H), 2,04 (dd, *J* = 13,5, 6,5 Hz, 1H), 1,82 (ddd, *J* = 13,5, 2,5, 1,2 Hz, 1H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,25 (s, 3H)

5,5-Dimetiltetrahidrofuran-3-onă

La o soluție de 5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-ol (1,93 mmol) în DCM (10 mL) s-a adăugat Dess Martin periodinan (2,12 mmol) la RT sub atmosferă de azot și apoi s-a lăsat să se agite timp de 72 h. Amestecul a fost stins cu o soluție saturată de tiosulfat de sodiu și apoi cu o soluție saturată de NaHCO₃. Fazele au fost separate și faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu și filtrată. Solventul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu brut (1,93 mmol) care a fost utilizat imediat în etapa următoare. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 4,06 (s, 2H), 2,38 (s, 2H), 1,42 (s, 6H).

N-[(5,5-Dimetiltetrahidrofuran-3-iliden)amino]carbamat de *tert*-butil

Procedeul general E, carbazat de *tert*-butil (1,97 mmol) și 5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-onă (1,93 mmol) a dat compusul din titlu brut (amestec de izomeri, 1,93 mmol) ca ulei galben. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ, izomer 1 și izomer 2): izomer 1: 5,94 (s, 1H), 4,49-4,45 (m, 2H), 2,36-2,30 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,36 (s, 6H) și izomer 2: 5,94 (s, 1H), 4,38-4,32 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,33 (s, 6H)

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)pirazol-4-carbonitril

La o soluție de N-[(5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-iliden)amino]carbamat de *tert*-butil (1,93 mmol) în THF (10 mL) s-a adăugat o soluție de complex boran dimetil sulfură (2 M în THF, 3,43 mmol). Masa de reacție a fost agitată la RT timp de 1 oră și a fost concentrată sub presiune redusă. Reziduul a fost preluat cu MeOH (10 mL) și acid clorhidric (12 M, 20,15 mmol) apoi încălzit la reflux timp de 14 h, răcit și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost preluat cu EtOH (10 mL), urmat de adăugare de 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,38 mmol) și trietilamină (1,9 mmol), și încălzit la reflux timp de 16 h. Solventul a fost evaporat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin flash cromatografie pe coloană cu silicagel eluând cu EtOAc 0-100% în heptan pentru a da compusul din titlu (0,12 mmol) ca ulei galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,86 min, m/z 360,9 [M]⁺

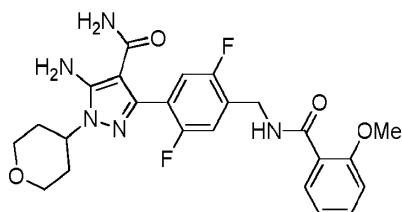
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxibenzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)pirazol-4-carbonitril (0,14 mmol), și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,19 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 20-100% în heptan, compusul din titlu (0,1 mmol) ca solid galben pal. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,62 min, m/z 446,0 [M+H]⁺

5-Amino-1-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general L, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (0,10 mmol) a dat, după purificare compusul din titlu (0,03 mmol) ca un solid bej. UPL-CMS (ES⁺, Acid scurt): 1,44 min, m/z 464,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,32 min, m/z 464,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,66 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 5H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,99-4,92 (m, 1H), 4,45 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80-3,78 (m, 1H), 2,10 (dd, J = 3,5, 2,6 Hz, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

Exemplul 148: 5-Amino-3-[2,5-difluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, 2-[(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-metoxi-metilen]propandinitril (1,57 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe silicagel eluând cu EtOAc 15-75% în heptan, compusul din titlu (0,77 mmol) ca solid. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,68 min, m/z 339,0 [M]⁺

N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-3-il)-2,5-difluoro-fenil]metil]-2-metoxibenzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carbonitril (130 mg, 0,38 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (208 mg, 0,77 mmol) au dat compusul din titlu brut (136 mg, 0,29 mmol, randament

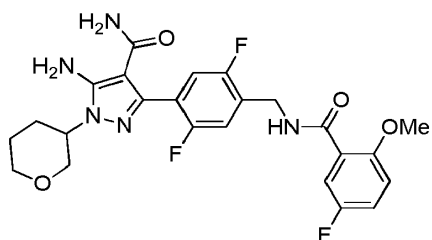
76%) ca solid, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,56 min, m/z 468,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2,5-difluoro-4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxamidă

5 Urmand procedeul general L, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-3-il)-2,5-difluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (136 mg, 0,29 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,04 mmol) ca solid. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,37 min, m/z 486,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,12 min, m/z 486,2 [M+H]⁺. ¹H RMN(400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,77 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,18-7,15 (m, 1H), 7,04 (td, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,56 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,96 (dd, J = 11,5, 4,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,45-3,39 (m, 2H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,80-1,75 (m, 2H).

10 **Exemplul 149: 5-Amino-3-[2,5-difluoro-4-[[[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino] metil]fenil]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carboxamidă**

15



5-Amino-3-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carbonitril

20 Procedeul general H, 2-[(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,79 mmol) și clorhidrat de tetrahidropiran-3-ilhidrazină (240 mg, 1,57 mmol) au dat după purificare compusul din titlu (0,34 mmol) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,78 min, m/z 339,0 [M]⁺

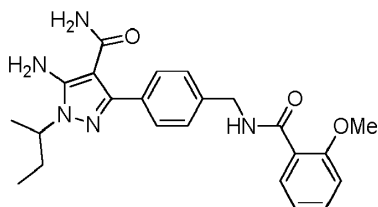
N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-3-il)-2,5-difluoro-fenil] metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

25 Procedeul general K, 5-amino-3-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carbonitril (0,16 mmol) și trifluoro-[[[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,32 mmol) au dat compusul din titlu (0,16 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,68 min, m/z 486,1 [M+H]⁺

30 **5-Amino-3-[2,5-difluoro-4-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carboxamidă**

35 Procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (0,16 mmol) a dat după purificare compusul din titlu (0,05 mmol) ca un solid alburui. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,50 min, m/z 504,1 [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,43 min, m/z 504,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,86 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,1, 3,3 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,28-7,16 (m, 3H), 6,31 (s, 2H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,33-4,21 (m, 1H), 3,92-3,73 (m, 5H), 3,52 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,35-3,26 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,79-1,58 (m, 2H).

40 **Exemplul 150: 5-Amino-3-[4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-sec-butilpirazol-4-carboxamidă**



N-[1-Metilpropilidenamino]carbamat de *tert*-butil

45 Urmand procedeul general E, carbazat de *tert*-butil (7,57 mmol), și 2-butanonă (9,08 mmol) au dat compusul din titlu (7,57 mmol) ca ulei galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,36 min, m/z 186,9 [M+H]⁺

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-sec-butil-pirazol-4-carbonitril

Procedeul general O, *N*-[1-metilpropilidenamino]carbamat de *tert*-butil (7,39 mmol), și 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,76 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,38 mmol) ca un solid alburiu. UPLC (ES⁺, Acid scurt): 1,95 min, 321,0 m/z [M+2]⁺

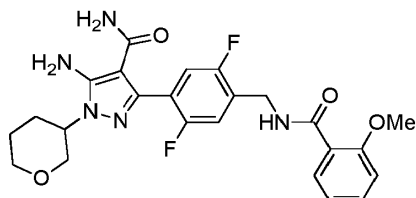
N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-sec-butil-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, trifluoro-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidru de potasiu (0,69 mmol), și 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-sec-butil-pirazol-4-carbonitril (0,40 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,26 mmol) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,66 min, 404,1 m/z [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]-1-sec-butil-pirazol-4-carboxamidă

Procedeul general M, *N*-[[4-(5-amino-4-ciano-1-sec-butil-pirazol-3-il)fenil]metil]-2-metoxibenamidă (0,06 mmol) a dat, după purificare compusul din titlu (0,04 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,49 min, 422,2 m/z [M+H]⁺. UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,34 min, 422,2 m/z [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 5H), 7,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,54 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,28-4,16 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,88-1,72 (m, 1H), 1,72-1,56 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,76 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Exemplul 151: 5-Amino-3-[2,5-difluoro-4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carboxamidă



N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-3-il)-2,5-difluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă

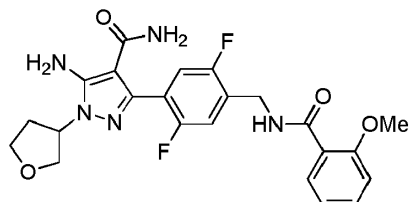
Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carbonitril (0,16 mmol) și trifluoro-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidru de potasiu (0,32 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,15 mmol, randament 93%) ca solid galben. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,63 min, m/z 468,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2,5-difluoro-4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, *N*-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-3-il)-2,5-difluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (65 mg, 0,14 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (10 mg, 0,02 mmol, randament 15%) ca un solid alburiu. UPLC-MS: (ES⁺, Acid scurt): 1,49 min, m/z 486,1 [M+H]⁺ UPLC-MS: (ES⁺, Acid lung): 3,32 min, m/z 468,1 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,77 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,31-4,24 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 5H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,37-3,26 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H).

Exemplul 152: 5-Amino-3-[2,5-difluoro-4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general H, 2-[(4-cloro-2,5-difluorofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (250 mg, 0,98 mmol) și clorhidrat de tetrahidrofuran-3-ilhidrazină (163 mg, 1,18 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (70 mg, 0,22 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,66 min, m/z 325,0 [M]⁺

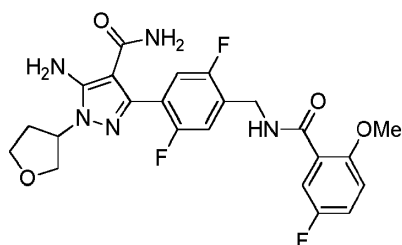
N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-3-il)-2,5-difluoro-fenil]metil]-2-metoxibenamidă

Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carbonitril (70 mg, 0,22 mmol) și trifluoro-[[2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (117 mg, 0,43 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,14 mmol, randament 63%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,58 min, m/z 454,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2,5-difluoro-4-[[2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-3-il)-2,5-difluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (60 mg, 0,13 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (18 mg, 0,04 mmol, randament 29%) ca solid. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,46 min, m/z 472,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,16 min, m/z 472,1 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,77 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,30 (s, 2H), 4,98-4,91 (m, 1H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,01-3,92 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,83-3,76 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H).

Exemplul 153: 5-Amino-3-[2,5-difluoro-4-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil) amino]metil]fenil]-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carboxamidă



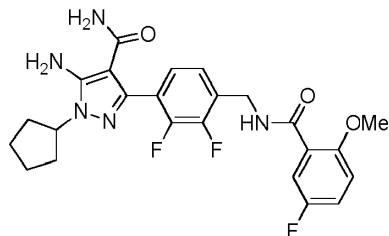
N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-3-il)-2,5-difluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamidă

Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carbonitril (60 mg, 0,18 mmol) și trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (134 mg, 0,46 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (40 mg, 0,08 mmol, randament 46%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,63 min, m/z 472,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2,5-difluoro-4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-3-il)-2,5-difluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (39 mg, 0,08 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (18 mg, 0,04 mmol, randament 43%). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,51 min, m/z 490,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,29 min, m/z 490,1 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,86 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 9,1, 3,3 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,29-7,17 (m, 3H), 6,30 (s, 2H), 4,98-4,91 (m, 1H), 4,55 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,01-3,92 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,84-3,76 (m, 2H), 2,30-2,21 (m, 2H).

Exemplul 154: 5-Amino-1-ciclopentil-3-[2,3-difluoro-4-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)-1-ciclopentilpirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general H, 2-[(4-cloro-2,3-difluorofenil)-metoximetilen]propandinitril (250 mg, 0,98 mmol) și clorhidrat de ciclopentilhidrazină (174 mg, 1,28 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (173 mg, 0,54 mmol, randament 55%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,97 min, m/z 322,9 [M]⁺

N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-2,3-difluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamidă

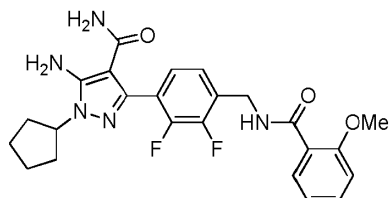
Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril (79 mg, 0,25 mmol) și trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidru de potasiu (120 mg, 0,42 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (91 mg, 0,19 mmol, randament 79%) ca un solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,81 min, m/z 470,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-ciclopentil-3-[2,3-difluoro-4-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-2,3-difluorofenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (90 mg, 0,19 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (65 mg, 0,13 mmol, randament 70%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,66 min, m/z 488,2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,86 min, m/z 488,2 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,87 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 3H), 6,26 (br s, 2H), 4,67-4,59 (m, 1H), 4,60 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,63-1,56 (m, 2H).

Exemplul 155: 5-Amino-1-ciclopentil-3-[2,3-difluoro-4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

**N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-2,3-difluoro-fenil]metil]-2-metoxibenzamidă**

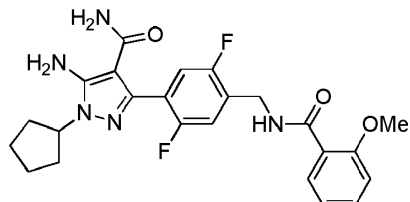
Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril (86 mg, 0,27 mmol) și trifluoro-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidru de potasiu (123 mg, 0,45 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (111 mg, 0,25 mmol, randament 92%) ca un solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,77 min, m/z 450,1 [M-H]⁻

5-Amino-1-ciclopentil-3-[2,3-difluoro-4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-2,3-difluorofenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (110 mg, 0,24 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (74 mg, 0,16 mmol, randament 65%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,65 min, m/z 470,2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,75 min, m/z 470,2 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,77 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,26 (br s, 2H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 2H).

Exemplul 156: 5-Amino-1-ciclopentil-3-[2,5-difluoro-4-[[2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

**5-Amino-3-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-1-ciclopentilpirazol-4-carbonitril**

Urmand procedeul general H, 2-[(4-cloro-2,5-difluorofenil)-metoximetilen]propandinitril (250 mg, 0,98 mmol) și clorhidrat de ciclopentilhidrazină (161 mg, 1,18 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (250 mg, 0,77 mmol, randament 79%) UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt) 1,98 min, m/z 323,0 [M]⁺

N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-2,5-difluoro-fenil]metil]-2-metoxibenzamidă

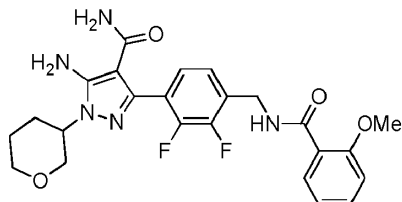
Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-1-ciclopentil-pirazol-4-carbonitril (125 mg, 0,39 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru] de potasiu (158 mg, 0,58 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (75 mg, 0,17 mmol, randament 43%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt) 1,78 min, m/z 452,1 [M+H]⁺

5 **5-Amino-1-ciclopentil-3-[2,5-difluoro-4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă**

Urmand procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-ciclopentil-pirazol-3-il)-2,5-difluorofenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (135 mg, 0,30 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 50-100% in heptan și apoi prin cartuș SCX-SPE, 5-amino-1-ciclopentil-3-[2,5-difluoro-4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă (63 mg, 0,13 mmol, randament 45%) ca solid maro deschis. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,65 min, m/z 470,2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,78 min, m/z 470,1 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,77 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,67-4,57 (m, 1H) 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,03-1,83 (m, 4H), 1,79-1,77 (m, 2H), 1,60-1,57 (m, 2H).

Exemplul 157: 5-Amino-3-[2,3-difluoro-4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carboxamidă

20



Clorhidrat de tetrahidropiran-3-ilhidrazină

La o soluție de 3-hidroxitetrahidropiran (1,8 mL, 19,58 mmol) in toluen (30 mL), sub azot, s-a adăugat trifenilfosfină (7,7 g, 29,37 mmol) și di-*terț*-butilazodicarboxilat (5,4 g, 23,50 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 60 h. Amestecul de reacție a fost concentrat apoi suspendat în MeOH (55 mL), urmat de adăugarea unei soluții de acid clorhidric (4 M în dioxan, 39,17 mL, 156,7 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 16 h, filtrat, și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Apoi la reziduul rezultat s-a adăugat EtOAc urmat de filtrare. Solidul colectat a fost spălat cu EtOAc pentru a da compusul din titlu (2,99 g, 19,58 mmol, randament cantitativ asumat) ca solid galben.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 3,91-3,82 (m, 1H), 3,76-3,58 (m, 1H), 3,45-3,29 (m, 2H), 3,04-2,94 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,62-1,37 (m, 2H).

N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-3-il)-2,3-difluoro-fenil]metil]-2-metoxibenzamidă

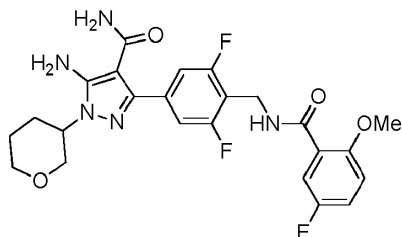
Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carbonitril (50 mg, 0,15 mmol) și trifluoro-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru] de potasiu (81 mg, 0,30 mmol) au dat compusul din titlu brut (0,15 mmol) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,63 min, m/z 468,1 [M+H]⁺

40 **5-Amino-3-[2,3-difluoro-4-[[[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carboxamidă**

Urmand procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-3-il)-2,3-difluoro-fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (98 mg, 0,21 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-5% in DCM, compusul din titlu (13 mg, 0,02 mmol, randament 12%) ca solid galben pal. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,50 min, m/z 486,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,41 min, m/z 486,1 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,78 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,26-7,16 (m, 3H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,35 (s, 2H), 4,60 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,32-4,25 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 5H), 3,52 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H).

50 **Exemplul 158: 5-Amino-3-[3,5-difluoro-4-[[[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino] metil]fenil]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carboxamidă**



5-Amino-3-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general H, 2-[(4-cloro-3,5-difluorofenil)-metoximetilen]propandinitril (166 mg, 0,65 mmol), și clorhidrat de tetrahidropiran-3-ilhidrazină (150 mg, 0,98 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (32 mg, 0,09 mmol, randament 14%) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,94 min, m/z 339,0 [M]⁺

N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-3-il)-2,6-difluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

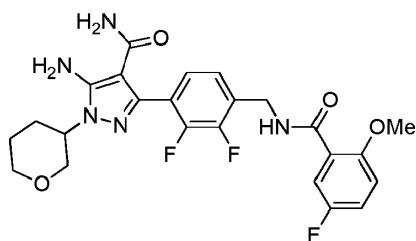
Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carbonitril (0,09 mmol) și trifluoro-[[5-(fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,23 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,10 mmol) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,78 min, m/z 486,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[3,5-difluoro-4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-3-il)-2,6-difluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (47 mg, 0,10 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (22 mg, 0,04 mmol, randament 39%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,58 min, m/z 504,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,63 min, m/z 504,1 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,66 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 3H), 6,30 (s, 2H), 4,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,31-4,24 (m, 1H), 3,87-3,85 (m, 5H), 3,54 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,39-3,25 (m, 1H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,78-1,63 (m, 2H).

Exemplul 159: 5-Amino-3-[2,3-difluoro-4-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino] metil]fenil]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general H, 2-[(4-cloro-2,3-difluorofenil)-metoximetilen]propandinitril (150 mg, 0,59 mmol) și clorhidrat de tetrahidropiran-3-ilhidrazină (225 mg, 1,47 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (60 mg, 0,18 mmol, randament 30%) ca solid maro. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,79 min, m/z 339,0 [M]⁺

N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-3-il)-2,3-difluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

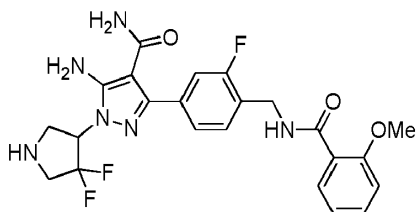
Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carbonitril (0,18 mmol) și trifluoro-[[5-(fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (0,53 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,22 mmol, randament cantitativ asumat) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,69 min, m/z 486,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2,3-difluoro-4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidropiran-3-il-pirazol-3-il)-2,3-difluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (108 mg, 0,22 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (25 mg, 0,04 mmol, randament 20%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,54 min, m/z 504,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,54 min, m/z 504,1 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,87 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 3H), 6,35 (s, 2H), 4,60 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,33-4,26 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 5H), 3,52 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 2H).

Exemplul 160: 5-Amino-1-(4,4-difluoropirolidin-3-il)-3-[3-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-carbonitril

La o soluție de 2-[(4-bromo-3-fluoro-fenil)-metoximetilen]propandinitril (2,23 g, 7,94 mmol) în EtOH (90 mL) s-a adăugat hidrat de hidrazină (55-60% în apă, 2,71 mL, 27,8 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C timp de 1 oră. Masa de reacție a fost răcită la RT și, solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu brut (1,88 g, 6,70 mmol, randament 84%) ca solid galben.

UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,57 min, *m/z* 282,9 [M+2]⁺

4-[5-Amino-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-4-ciano-pirazol-1-il]-3,3-difluoro-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil

3,3-Difluoro-4-(trifluorometilsulfonyloxi)pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (626 mg, 1,73 mmol), 5-amino-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-1H-pirazol-4-carbonitril (370 mg, 1,32 mmol) și carbonat de cesiu (858 mg, 2,63 mmol) s-au suspendat în DMF (8 mL) și s-au încălzit la 90 °C timp de 2,5 h. Masa de reacție a fost răcită la RT și diluată cu apă. Prelucrarea și purificarea au dat compusul din titlu (0,22 mmol, randament 16%) ca solid bej. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,11 min, *m/z* 488,0 [M+2]⁺

4-[5-Amino-4-ciano-3-[3-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]-3,3-difluoro-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil

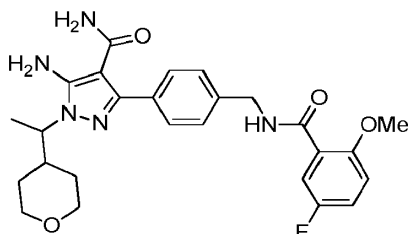
Urmand procedeul general K, 4-[5-amino-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-4-ciano-pirazol-1-il]-3,3-difluoro-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (120 mg, 0,25 mmol), și trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (114 mg, 0,42 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (102 mg, 0,17 mmol) ca solid galben deschis. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,91 min, *m/z* 571,2 [M+H]⁺

5-Amino-1-(4,4-difluoropirolidin-3-il)-3-[3-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, 4-[5-amino-4-ciano-3-[3-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]-3,3-difluoro-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (96 mg, 0,17 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (57 mg, 0,12 mmol, randament 69%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,24 min, *m/z* 489,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,56 min, *m/z* 489,1 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,73 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,48 (br s, 2H), 5,04-4,97 (m, 1H), 4,58 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,24-3,08 (m, 2H).

Exemplul 161: 5-Amino-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-(1-tetrahidropiran-4-iletil)pirazol-4-carboxamidă



1-Tetrahidropiran-4-iletanonă hidrazonă

La o soluție de 1-tetrahidro-2H-piran-4-iletanonă (166 mg, 1,30 mmol) în MeOH (7,5 mL) s-a adăugat hidrat de hidrazină (55-60% în apă, 0,90 mL, 17,61 mmol). Amestecul de reacție

a fost încălzit la reflux timp de 16 h, răcit și concentrat sub presiune redusă pentru a da 1-tetrahidropiran-4-iletanon hidrazonă brută (171 mg, 1,20 mmol, randament 93%) ca ulei incolor. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , δ): 4,92 (s, 2H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,65-1,63 (m, 4H).

5 **5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(1-tetrahidropiran-4-iletil)pirazol-4-carbonitril**

O soluție de complex boran - tetrahidrofuran (1 M în THF, 3,00 mL, 3,00 mmol) s-a adăugat la o soluție de 1-tetrahidropiran-4-iletanonă hidrazonă (171 mg, 1,20 mmol) în THF (7 mL) la 0 °C. Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 16 h și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost preluat cu EtOH (10 mL) și s-a adăugat 2-[(4-bromofenil)-metoximetilen]propandinitril (200 mg, 0,76 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la reflux timp de 16 h pentru a da compusul din titlu (60 mg, 0,16 mmol, randament 21%) ca ulei maro. UPLC-MS: (ES^+ , Acid scurt): 1,90 min, m/z 377,0 [$\text{M}+2$] $^+$

10 **N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(1-tetrahidropiran-4-iletil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamidă**

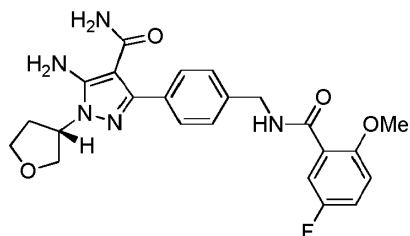
Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(1-tetrahidropiran-4-iletil)pirazol-4-carbonitril (0,16 mmol) și trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidru de potasiu (0,80 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,16 mmol,) ca un ulei galben. UPLC-MS: (ES^+ , Acid scurt): 1,67 min, m/z 478,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

15 **5-Amino-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]-1-(1-tetrahidropiran-4-iletil)pirazol-4-carboxamidă**

Urmand procedeul general L, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(1-tetrahidropiran-4-iletil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (76 mg, 0,16 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (10 mg, 0,02 mmol, randament 13%) ca un solid alburiu. UPLC-MS: (ES^+ , Acid scurt): 1,51 min, m/z 496,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ UPLC-MS: (ES^+ , Acid lung): 3,28 min, m/z 496,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,82 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 9,2, 3,1 Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 4H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 9,0, 4,3 Hz, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,54 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 4H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,03-1,90 (m, 1H), 1,71-1,65 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,28-1,16 (m, 2H), 1,07-1,03 (m, 1H).

30 **Exemplul 162: 5-Amino-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-carboxamidă**



35 **5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-carbonitril**

Urmand un procedeu general H modificat la RT, 2-[(4-bromofenil)-metoximetilen]propandinitril (2 mmol) și clorhidrat de [(3S)-tetrahidrofuran-3-il]hidrazină (3,65 mmol) au dat compusul din titlu brut (2 mmol). UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,75 min, m/z 335,0 [$\text{M}+2$] $^+$

40 **N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamidă**

Urmand procedeul general K, trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidru de potasiu (1229 mg, 4,25 mmol) și 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-carbonitril (644 mg, 1,93 mmol) au dat compusul din titlu brut (840 mg, 1,93 mmol, randament cantitativ asumat). LC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,59 min, m/z 436,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

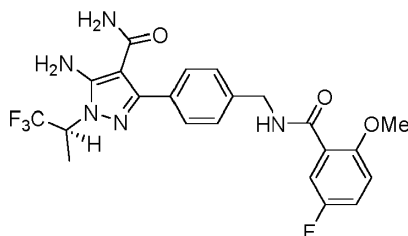
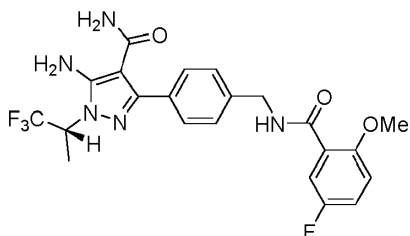
45 **5-Amino-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-carboxamidă**

Urmand procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (840 mg, 1,93 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (293 mg, 0,65 mmol, randament 34%) ca solid alb. UPLC-MS (ES^+ , Acid lung): 3,09 min, m/z 454,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,83 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,47-

7,39 (m, 4H), 7,37,7,31 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,39 (br s, 2H), 4,97-4,89 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,02-3,91 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,83-3,77 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 2H).

Exemplul 163a: 5-Amino-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carboxamidă - izomer 1 și Exemplul 163b - izomer 2



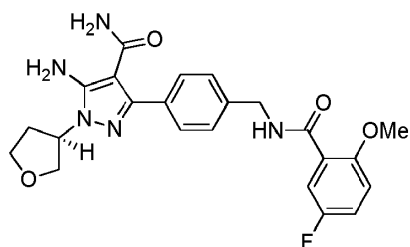
5-Amino-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)pirazol-4-carboxamidă (150 mg, 0,31 mmol) a fost purificată prin SFC preparativă (SFC-B) pentru a da, după evaporare și liofilizare, 5-amino-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carboxamidă (izomer 1, 44 mg, 0,09 mmol, randament 29%) și 5-amino-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)pirazol-4-carboxamidă (izomer 2, 48 mg, 0,10 mmol, randament 32%) ca solid alb. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt, Izomer 1): 1,53 min, m/z 480,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ UPLC-MS (ES^+ , Acid lung, Izomer 1): 3,55 min, m/z 480,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ SFC (SFC-A, Izomer 1): 1,95 min

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, δ , Izomer 1): 8,83 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 9,3$, 3,3 Hz, 1H), 7,48-7,39 (m, 4H), 7,33 (ddd, $J = 9,0$, 7,9, 3,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 9,0$, 4,3 Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 5,35-5,22 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,61 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H)

UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt, Izomer 2): 1,53 min, m/z 480,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ UPLC-MS (ES^+ , Acid lung, Izomer 2): 3,55 min, m/z 480,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ SFC (SFC-A, Izomer 2): 2,26 min

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, δ , Izomer 2): 8,84 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 9,3$, 3,3 Hz, 1H), 7,49-7,40 (m, 4H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 9,0$, 4,3 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 5,34-5,24 (m, 1H), 4,56 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H)

Exemplul 164: 5-Amino-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeu general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (300 mg, 1,14 mmol), și clorhidrat de [(3R)-tetrahidrofuran-3-il]hidrazină (190 mg, 1,37 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (210 mg, 0,63 mmol, randament 55%). UPLC (ES^+ , Acid scurt): 1,77 min, m/z 335,0 $[\text{M}+2]^+$

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamidă

Urmand procedeu general K, trifluoro-[(5-fluoro-2-metoxibenzoyl)amino]metil]borohidru de potasiu (334 mg, 1,15 mmol), și 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-carbonitril (150 mg, 0,45 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (48 mg, 0,11 mmol, randament 25%) ca solid galben pal.

UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,63 min, m/z 436,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

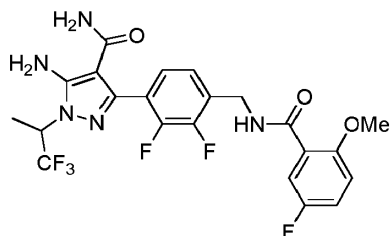
5-Amino-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeu general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (48 mg, 0,11 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (25 mg, 0,05 mmol, randament 50%) ca solid alb. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,45 min, 454,1 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ UPLC-MS (ES^+ , Acid lung): 3,08 min, 454,1 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,84 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 9,2$, 3,3 Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,39-7,30 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 9,1$, 4,3 Hz,

1H), 6,40 (s, 2H), 4,98-4,89 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,03-3,92 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,85-3,76 (m, 2H), 2,30-2,22 (m, 2H).

Exemplul 165: 5-Amino-3-[2,3-difluoro-4-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino] metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carboxamidă

5



5-Amino-3-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general H, 2-[(4-bromo-2,3-difluorofenil)-metoximetilen]propanidinitril (140 mg, 0,47 mmol), și clorhidrat de (2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)hidrazină (100 mg, 0,61 mmol) au dat după purificare, compusul din titlu (129 mg, 0,33 mmol, randament 70%) ca solid alb.

UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,86 min, m/z 397,0 [$\text{M}+2$] $^+$

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-3-il]-2,3-difluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamidă

Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)pirazol-4-carbonitril (124 mg, 0,31 mmol), și trifluoro-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (154 mg, 0,53 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-10% în DCM, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-3-il]-2,3-difluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamidă (120 mg, 0,24 mmol, randament 77%) ca solid galben deschis.

UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,75 min, m/z 498,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

5-Amino-3-[2,3-difluoro-4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carboxamidă

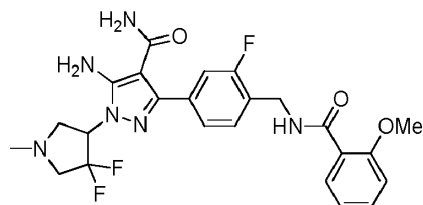
Urmand procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-3-il]-2,3-difluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (110 mg, 0,22 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-10% în DCM, 5-amino-3-[2,3-difluoro-4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carboxamidă (73 mg, 0,14 mmol, randament 64%) ca solid alb.

UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,62 min, m/z 516,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

UPLC-MS (ES^+ , Acid lung): 3,80 min, m/z 516,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8,88 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 9,2, 3,3$ Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,28-7,18 (m, 3H), 6,61 (s, 2H), 5,36-5,27 (m, 1H), 4,61 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,61 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H)

Exemplul 166: 5-Amino-1-(4,4-difluoro-1-metil-pirolidin-3-il)-3-[3-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



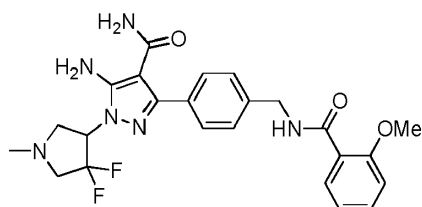
5-Amino-1-(4,4-difluoro-1-metil-pirolidin-3-il)-3-[3-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

5-Amino-1-(4,4-difluoropirolidin-3-il)-3-[3-fluoro-4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă (11 mg, 0,02 mmol) și carbonat de cesiu (15 mg, 0,05 mmol) s-au suspendat în DMF (2 mL). Amestecul a fost răcit la -10 °C, purjat cu azot, și apoi s-a adăugat o soluție de iodometan 0,2 M în DMF (0,1 mL, 0,02 mmol). Masa de reacție a fost lăsată să se încălzească la RT și agitată timp de 16 h. Prelucrarea și purificarea au dat compusul din titlu (4 mg, 0,01 mmol, randament 35%) ca solid galben deschis. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,25 min, m/z 503,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ UPLC-MS (ES^+ , Acid lung): 2,73 min, m/z 503,2

[M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,73 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,51 (s, 2H), 5,25-5,16 (m, 1H), 4,58 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,29-3,17 (m, 3H), 2,91-2,70 (m, 1H), 2,36 (s, 3H).

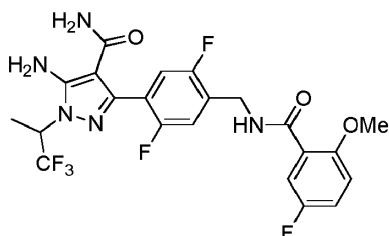
Exemplul 167: 5-Amino-1-(4,4-difluoro-1-metil-pirolidin-3-il)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-1-(4,4-difluoro-1-metil-pirolidin-3-il)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

5-Amino-1-(4,4-difluoropirolidin-3-il)-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă (40 mg, 0,09 mmol) și carbonat de cesiu (55 mg, 0,17 mmol) s-au suspendat în DMF (3 mL). Amestecul a fost răcit la -15 °C purtat cu azot, și apoi s-a adăugat în picătură o soluție de iodometan (0,9 M în THF, 0,2 mL, 0,18 mmol). Masa de reacție a fost lăsată să se încălzească la RT și agitată timp de 16 h. Prelucrarea și purificarea au dat compusul din titlu (5 mg, 0,01 mmol, randament 12%) obținut ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,19 min, m/z 485,2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,62 min, m/z 485,2 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,73 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,49-7,40 (m, 5H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,56 (s, 2H), 5,22-5,13 (m, 1H), 4,54 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,28-3,15 (m, 3H), 2,86-2,73 (m, 1H), 2,34 (s, 3H).

Exemplul 168: 5-Amino-3-[2,5-difluoro-4-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general H, clorhidrat de (2,2,2-trifluoro-1-metiletil)hidrazină (96 mg, 0,58 mmol) și 2-[(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-metoximetilen]propandinitril (114 mg, 0,45 mmol) au dat compusul din titlu brut (156 mg, 0,44 mmol, randament cantitativ asumat). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,99 min, m/z 351,0 [M]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-3-il]-2,5-difluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

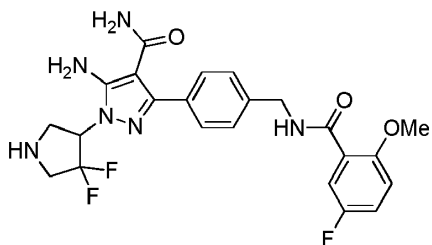
Urmand procedeul general K, trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (257 mg, 0,89 mmol) și 5-amino-3-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carbonitril (156 mg, 0,44 mmol) au dat, compus din titlu (221 mg, 0,44 mmol, randament 98%). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,76 min, m/z 498,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2,5-difluoro-4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-3-il]-2,5-difluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (221 mg, 0,44 mmol) a dat, după purificare compus din titlu (0,10 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,77 min, m/z 516,1 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,87 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,29-7,22 (m, 3H), 6,57 (br s, 2H), 5,36-5,27 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,60 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Exemplul 169: 5-Amino-1-(4,4-difluoropirolidin-3-il)-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



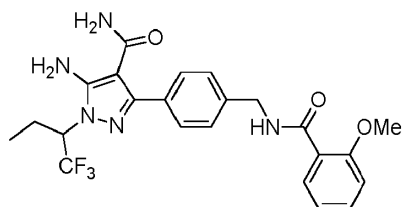
4-[5-Amino-4-ciano-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]-3,3-difluoropirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil

Urmand procedeul general K, trifluoro-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru $\bar{r}$ de potasiu (128 mg, 0,44 mmol) și 4-[5-amino-3-(4-bromofenil)-4-ciano-pirazol-1-il]-3,3-difluoropirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (81 mg, 0,17 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (50 mg, 0,09 mmol, randament 51%) ca solid galben pal. UPLC-MS (ES⁻, Acid scurt): 1,86 min, 569,2 m/z [M-H]⁻

5-Amino-1-(4,4-difluoropirolidin-3-il)-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, 4-[5-amino-4-ciano-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-1-il]-3,3-difluoro-pirolidin-1-carboxilat de *tert*-butil (50 mg, 0,09 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (13 mg, 0,05 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,20 min, 489,1 m/z [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,61 min, 489,2 m/z [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,84 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,08-4,94 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,59-3,43 (m, 2H), 3,26-3,07 (m, 2H).

Exemplul 170: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[1-(trifluorometil)propil]pirazol-4-carboxamidă



N[1-(Trifluorometil)propilidenamino]benzamidă

Urmand procedeul general S, 1,1,1-trifluoro-2-butanonă (0,45 mL, 3,30 mmol) și benzhidrazidă (2,20 mmol) au dat compusul din titlu brut (487 mg, 2,0 mmol, randament 91%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,70 min, m/z 245,0 [M+H]⁺

N'-[1-(Trifluorometil)propil]benzohidrazidă

Urmand procedeul general T, N-[1-(trifluorometil)propilidenamino]benzamidă (487 mg, 2,0 mmol) a dat compusul din titlu brut (487 mg, 1,98 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,56 min, m/z 247,0 [M+H]⁺

Clorhidrat de 1-(trifluorometil)propilhidrazină

Urmand procedeul general U, N'-[1-(trifluorometil)propil]benzohidrazidă (487 mg, 1,98 mmol) a dat compusul din titlu brut (1,98 mmol, randament cantitativ asumat) ca solid alb.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3,64-3,59 (m, 1H), 1,76-1,53 (m, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-[1-(trifluorometil)propil]pirazol-4-carbonitril

Urmand un procedeu general modificat H la RT, 2-[(4-bromofenil)-metoximetilen]propandinitril (100 mg, 0,38 mmol) și clorhidrat de 1-(trifluorometil)propilhidrazină (102 mg, 0,57 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (135 mg, 0,36 mmol, randament 95%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,03 min, m/z 373,0 [M]⁺

N-[4-[5-Amino-4-ciano-1-[1-(trifluorometil)propil]pirazol-3-il]fenil]-2-metoxibenzamidă

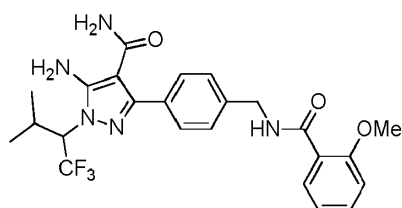
Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-[1-(trifluorometil)propil]pirazol-4-carbonitril (135 mg, 0,36 mmol) și trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (196 mg, 0,72 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (219 mg, 0,48 mmol) ca rășină galbenă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,78 min, m/z 458,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[1-(trifluorometil)propil]pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-[1-(trifluorometil)propil]pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (219 mg, 0,48 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (77 mg, 0,16 mmol, randament 34%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,62 min, m/z 476,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,69 min, m/z 476,1 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,73 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,49-7,39 (m, 5H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,69 (s, 2H), 5,12-5,00 (m, 1H), 4,54 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,27-2,16 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H), 0,79 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Exemplul 171: 5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[2-metil-1-(trifluorometil)propil]pirazol-4-carboxamidă



N-[[2-Metil-1-(trifluorometil)propiliden]amino]benzamidă

Urmand procedeul general S, 1,1,1-trifluoro-3-metil-2-butanonă (3,31 mmol) și benzhidrazidă (2,20 mmol) au dat compus din titlu (1,30 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,69 min, m/z 259,0 [M+H]⁺

N'-[2-Metil-1-(trifluorometil)propil]benzohidrazidă

Urmand procedeul general T, N-[[2-metil-1-(trifluorometil)propiliden]amino]benzamidă (335 mg, 1,30 mmol) a dat compusul din titlu (341 mg, 1,31 mmol, randament cantitativ) ca solid brut alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,66 min, m/z 261,0 [M+H]⁺

Clorhidrat [2-metil-1-(trifluorometil)propil]hidrazină

Urmand procedeul general U, N'-[2-metil-1-(trifluorometil)propil]benzohidrazidă (341 mg, 1,31 mmol) a dat compusul din titlu brut (243 mg, 1,26 mmol) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 3,63-3,52 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-[2-metil-1-(trifluorometil)propil]pirazol-4-carbonitril

Urmand un procedeu general H modificat la RT, 2-[(4-bromofenil)-metoximetilen]propandinitril (100 mg, 0,38 mmol) și clorhidrat de [2-metil-1-(trifluorometil)propil]hidrazină (110 mg, 0,57 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (99 mg, 0,26 mmol, randament 67%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,10 min, m/z 387,0 [M]⁺

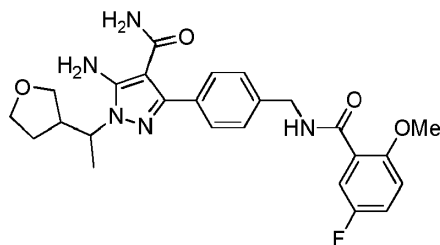
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-[2-metil-1-(trifluorometil)propil]pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxibenzamidă

Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-[2-metil-1-(trifluorometil)propil]pirazol-4-carbonitril (99 mg, 0,26 mmol) și trifluoro-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (139 mg, 0,51 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (179 mg, 0,38 mmol, randament cantitativ asumat) ca rășină galbenă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,82 min, m/z 472,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[(2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[2-metil-1-(trifluorometil)propil]pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-[2-metil-1-(trifluorometil)propil]pirazol-3-il]fenil]metil]-2-metoxi-benzamidă (179 mg, 0,38 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (66 mg, 0,12 mmol, randament 32%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,69 min, m/z 490,2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,89 min, m/z 490,2 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,72 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,49-7,39 (m, 5H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,54 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,61-2,50 (m, 1H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,77 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Exemplul 172: 5-Amino-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-(1-tetrahidrofuran-3-ilet)pirazol-4-carboxamidă



5 N-Metoxi-N-metil-tetrahidrofuran-3-carboxamidă

O soluție de acid tetrahidro-3-furoic (0,25 mL, 2,61 mmol), trietilamină (0,7 mL, 5,23 mmol), o soluție de anhidridă propilfosfonică (50 % în greutate în EtOAc, 2,3 mL, 3,92 mmol) și clorhidrat de *N,O*-dimetilhidroxilamină (382 mg, 3,92 mmol) în DCM (10 mL) a fost agitată timp de 16 h la RT pentru a da (după prelucrare) compus din titlu (416 mg, 2,61 mmol, randament cantitativ asumat) ca ulei incolor. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 4,10-4,03 (m, 1H), 3,95-3,78 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,50-3,37 (m, 1H), 3,22 (s, 3H) 2,30-2,19 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H)

1-Tetrahidrofuran-3-iletanonă

La o soluție de *N*-metoxi-*N*-metil-tetrahidrofuran-3-carboxamidă (276 mg, 1,73 mmol) în THF (8 mL), la 0 °C, s-a adăugat bromo(metil)magneziu (3,4 M în 2-MeTHF, 0,7 mL, 2,25 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl (1 M în apă), reziduul a fost diluat cu dietil eter, spălat cu apă, uscat pe sulfat de sodiu și concentrat sub presiune redusă pentru a da 1-tetrahidrofuran-3-iletanonă brută (127 mg, 1,11 mmol, randament 64%) ca ulei clar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 4,00-3,70 (m, 4H), 3,27-3,18 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,17-2,09 (m, 2H).

20 N-[1-Tetrahidrofuran-3-iletidenamino]carbamate de *tert*-butil

Urmand procedeul general E, 1-tetrahidrofuran-3-iletanonă (127 mg, 1,11 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-100% în heptan, compus din titlu (0,60 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,26 min, m/z 229,0 [M+H]⁺

25 5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(1-tetrahidrofuran-3-ilet)pirazol-4-carbonitril

Urmand un procedeu general O modificat la RT, *N*-[1-tetrahidrofuran-3-iletidenamino]carbamate de *tert*-butil (0,38 mmol) și 2-[(4-bromofenil)-metoximetilen]propandinitril (95 mg, 0,36 mmol) au dat, după purificare prin cromatografie cu fază inversă eluând cu izocratic MeCN 30% în apă conținând 0,1% acid formic, compus din titlu (33 mg, 0,09 mmol, randament 26%) ca o pulbere albicioasă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,81 min, m/z 361,0 [M]⁺

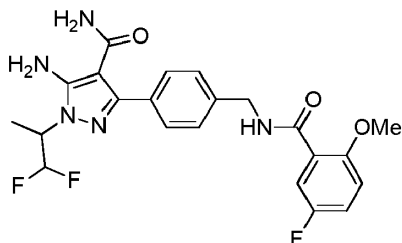
N-[4-[5-Amino-4-ciano-1-(1-tetrahidrofuran-3-ilet)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamidă

Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(1-tetrahidrofuran-3-ilet)pirazol-4-carbonitril (33 mg, 0,09 mmol) și trifluoro-[(5-fluoro-2-metoxibenzoyl)amino]metil]borohidru de potasiu (59 mg, 0,20 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană de silicagel eluând cu EtOAc 0-100% în heptan, compusul din titlu (37 mg, 0,08 mmol, randament 87%) ca o pulbere albicioasă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,62 min, m/z 464,1 [M+H]⁺

40 5-Amino-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-(1-tetrahidrofuran-3-ilet)pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, *N*-[4-[5-amino-4-ciano-1-(1-tetrahidrofuran-3-ilet)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (37 mg, 0,08 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 2-5% în DCM, un amestec diastereoizomeric inseparabil de 5-amino-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxibenzoyl)amino]metil]fenil]-1-(1-tetrahidrofuran-3-ilet)pirazol-4-carboxamidă (12 mg, 0,02 mmol, randament 30%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,43 min, m/z 482,2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,24 min, m/z 482,2 [M+H]⁺, 3,28 min, m/z 482,2 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ, amestec de diastereoizomeri): 8,83 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,18 (dd, *J* = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 6,38 (s, 1,34H), 6,36 (s, 0,66H), 4,54 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,30-4,18 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86-3,40 (m, 3,67H), 3,28-3,30 (m, 0,33H), 2,82-2,63 (m, 1H), 2,10-1,91 (m, 0,33H), 1,76-1,54 (m, 1H), 1,54-1,40 (m, 0,67H), 1,34 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H).

Exemplul 173: 5-Amino-1-(2,2-difluoro-1-metil-etil)-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



5

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2,2-difluoro-1-metiletil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamidă

Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,2-difluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carbonitril (91 mg, 0,27 mmol) și trifluoro-[[[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (170 mg, 0,59 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (119 mg, 0,27 mmol, randament cantitativ asumat) ca o pulbere albicioasă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,70 min, m/z 444,1 [M+H]⁺

10

5-Amino-1-(2,2-difluoro-1-metil-etil)-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

15

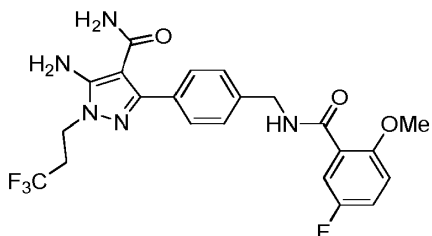
Urmand procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2,2-difluoro-1-metil-etil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (119 mg, 0,27 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (85 mg, 0,18 mmol, randament 69%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,53 min, m/z 462,2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,49 min, m/z 462,1 [M+H]⁺

20

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,83 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 6,21 (dt, J = 55,8, 5,4 Hz, 1H), 4,85-4,70 (m, 1H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

25

Exemplul 174: 5-Amino-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol-4-carboxamidă



30

N-[3,3,3-Trifluoropropilidenamino]benzamidă

Urmand procedeul general S, 3,3,3-trifluoropropanal (0,15 mL, 1,78 mmol) a dat un amestec *cis-trans* de N-[3,3,3-trifluoropropilidenamino]benzamidă (290 mg, 1,26 mmol) ca un solid alburii. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,32 min, m/z 230,9 [M+H]⁺

N'-(3,3,3-Trifluoropropil)benzohidrazidă

35

Urmand procedeul general T, N-[3,3,3-trifluoropropilidenamino]benzamidă (290 mg, 1,26 mmol) a dat N'-(3,3,3-trifluoropropil)benzohidrazidă brută (201 mg, 0,87 mmol, randament 69%) ca un solid alburii. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,37 min, m/z 233,1 [M+H]⁺

Clorhidrat de 3,3,3-trifluoropropilhidrazină

40

Urmand procedeul general U, N'-(3,3,3-trifluoropropil)benzohidrazidă (201 mg, 0,87 mmol) a dat clorhidrat de 3,3,3-trifluoropropilhidrazină brut (140 mg, 0,85 mmol, randament cantitativ asumat) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 3,07 (t, J = 14,9 Hz, 2H), 2,58-2,56 (m, 2H).

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol-4-carbonitril

45

Urmand procedeul general H, clorhidrat de 3,3,3-trifluoropropilhidrazină (140 mg, 0,85 mmol), și 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (224 mg, 0,85 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-80% in heptan, compusul din titlu (227 mg, 0,63 mmol) ca un solid alburii. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,91 min, m/z 361,0 [M+2]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenzamidă

Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol-4-carbonitril (227 mg, 0,63 mmol), și trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidru de potasiu (909 mg, 3,15 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (270 mg, 0,59 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,74 min, m/z 462,1 [M+H]⁺

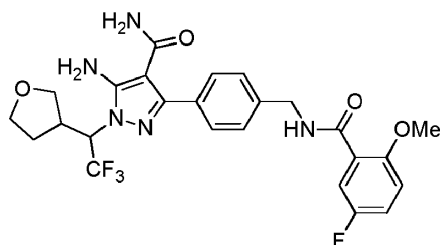
5-Amino-3-[[4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (270 mg, 0,59 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-100% in heptan, compusul din titlu (66 mg, 0,14 mmol, randament 24%) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,48 min, m/z 480,1 [M+H]⁺

UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,42 min, m/z 480,1 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,83 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 9,2, 3,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,17 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 6,45 (s, 2H), 4,53 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,18 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,83-2,69 (m, 2H).

Exemplul 175: 5-Amino-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoro-1-tetrahidrofuran-3-il-etil)pirazol-4-carboxamidă



Tetrahidrofuran-3-carboxilat de benzil

O soluție de acid tetrahidro-3-furoic (0,25 mL, 2,61 mmol), carbonat de potasiu (433 mg, 3,14 mmol) și bromură de benzil (0,3 mL, 2,74 mmol) în MeCN (5,5 mL) a fost agitată la RT timp de 16 h. Prelucrarea și purificarea au dat compusul din titlu (398 mg, 1,93 mmol, randament 74%) ca ulei incolor.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,43-7,32 (m, 5H), 5,17 (s, 2H), 4,04-3,80 (m, 4H), 3,21-3,11 (m, 1H), 2,30-2,10 (m, 2H)

N-[(2,2,2-Trifluoro-1-tetrahidrofuran-3-il-etiliden)amino]carbamate de *terț*-butil

La o soluție de tetrahidrofuran-3-carboxilat de benzil (398 mg, 1,93 mmol) în THF (3,8 mL), la 0 °C, s-a adăugat trimetil(trifluorometil)silan (0,34 mL, 2,32 mmol) și fluorură de tetrabutilamoniu (1 M în THF, 0,48 mL, 0,48 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 16 h, apoi s-au adăugat carbazat de *terț*-butil (255 mg, 1,93 mmol) și acid acetic (3,8 mL). Amestecul a fost încălzit la 90 °C timp de 3 ore și răcit la RT. Prelucrarea și purificarea au dat compusul din titlu (409 mg, 1,45 mmol, randament 75%) ca ulei clar. UPLC-MS (ES⁻, Acid scurt): 1,79 min, m/z 281,0 [M-H]⁻

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-tetrahidrofuran-3-il-etil)pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general O, N-[(2,2,2-trifluoro-1-tetrahidrofuran-3-il-etiliden)amino]carbamate de *terț*-butil (409 mg, 1,45 mmol) și 2-[(4-bromofenil)-metoximetilen]propandinitril (120 mg, 0,46 mmol) au dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluand cu EtOAc 0-55% in heptan, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-tetrahidrofuran-3-il-etil)pirazol-4-carbonitril (98 mg, 0,24 mmol, randament 52%) ca pulbere albă.

UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,89 min, m/z 414,9 [M]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-1-tetrahidrofuran-3-il-etil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

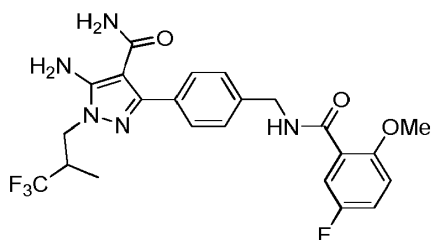
Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-tetrahidrofuran-3-il-etil)pirazol-4-carbonitril (98 mg, 0,24 mmol) și trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidru de potasiu (149 mg, 0,52 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (115 mg, 0,22 mmol) ca o pulbere albicioasă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,68 min, m/z 518,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoro-1-tetrahidrofuran-3-il-etil)pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, *N*-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-1-tetrahidrofuran-3-il-etil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (115 mg, 0,22 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (15 mg, 0,03 mmol, randament 13%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,51 min, m/z 536,2 [M+H]⁺, 1,53 min, m/z 536,2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,51 min, m/z 536,1 [M+H]⁺, 3,56 min, m/z 536,1 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ, amestec de diastereoizomeri): 8,82 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,41 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,17 (dd, *J* = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 6,73 (s, 0,66H), 6,71 (s, 1,34), 5,26-5,12 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,94-3,82 (m, 4H), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,57-3,50 (m, 0,33H), 3,25-3,03 (m, 1,67H), 2,18-2,04 (m, 0,67 H), 1,86-1,71 (m, 1H), 1,54-1,40 (m, 0,33H)

Exemplul 176: 5-Amino-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-(3,3,3-trifluoro-2-metil-propil)pirazol-4-carboxamidă



N-[(3,3,3-Trifluoro-2-metil-propiliden)amino]benzamidă

Urmand procedeul general S, 3,3,3-trifluoro-2-metilpropanal (200 mg, 1,59 mmol), a dat după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-100% in heptan, *N*-[(3,3,3-trifluoro-2-metil-propiliden)amino]benzamidă (164 mg, 0,67 mmol, randament 42%) ca un amestec de diastereoizomeri. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,45 min, m/z 245,0 [M+H]⁺

N'-(3,3,3-Trifluoro-2-metil-propil)benzohidrazidă

Urmand procedeul general T, *N*-[(3,3,3-trifluoro-2-metil-propiliden)amino]benzamidă (164 mg, 0,67 mmol) a dat *N'*-(3,3,3-trifluoro-2-metil-propil)benzohidrazidă brută (160 mg, 0,65 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,51 min, m/z 247,1 [M+H]⁺

Clorhidrat de (3,3,3-trifluoro-2-metil-propil)hidrazină

Urmand procedeul general U, *N'*-(3,3,3-trifluoro-2-metil-propil)benzohidrazidă (160 mg, 0,65 mmol) a dat clorhidrat de (3,3,3-trifluoro-2-metil-propil)hidrazină (0,65 mmol) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3,17-3,14 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 2H), 1,10 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H)

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(3,3,3-trifluoro-2-metil-propil)pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H, clorhidrat (3,3,3-trifluoro-2-metil-propil)hidrazină (0,65mmol), și 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,65 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,34 mmol) ca un solid alburui. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,01 min, m/z 375,0 [M+2]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(3,3,3-trifluoro-2-metil-propil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

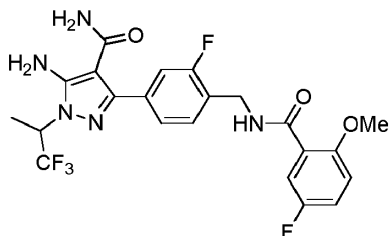
Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(3,3,3-trifluoro-2-metil-propil)pirazol-4-carbonitril (130 mg, 0,34 mmol), și trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (490 mg, 1,71 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,26 mmol) ca un solid alburui. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,81 min, m/z 476,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-(3,3,3-trifluoro-2-metil-propil)pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, *N*-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(3,3,3-trifluoro-2-metil-propil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (127 mg, 0,27 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (31 mg, 0,06 mmol, randament 23%) ca solid galben pal. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,55 min, m/z 494,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,61 min, m/z 494,1 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,83 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 9,2, 3,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,17 (dd, *J* = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 6,47 (s, 2H), 4,53 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,16 (dd, *J* = 14,2, 9,6 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 14,2, 8,8 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,06-2,92 (m, 1H), 1,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Exemplul 177: 5-Amino-3-[3-fluoro-4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil] fenil]-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general H, 2-[(4-bromo-3-fluorofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (130 mg, 0,46 mmol) și clorhidrat de (2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)hidrazină (100 mg, 0,61 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (153 mg, 0,41 mmol, randament 88%) ca solid alb. UPLC-MS (ES+, Acid scurt): 2,01 min, m/z 378,9 [M+2]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-3-il]2-fluoro-fenil] metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

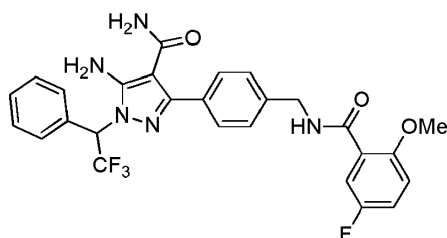
Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carbonitril (147 mg, 0,39 mmol) și trifluoro-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (225 mg, 0,78 mmol) au dat compusul din titlu brut (0,39 mmol) ca solid galben deschis. UPLC-MS (ES+, Acid scurt): 1,86 min, m/z 480,0 [M+H]⁺

5-Amino-3-[3-fluoro-4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-3-il]-2-fluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (230 mg, 0,48 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (73 mg, 0,15 mmol, randament 31%) ca solid galben pal. UPLC-MS (ES+, Acid scurt): 1,58 min, m/z 498,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES+, Acid lung): 3,69 min, m/z 498,1 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,82 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 9,2, 3,2 Hz, 1H), 7,45-7,26 (m, 4H), 7,18 (dd, J = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 6,60 (s, 2H), 5,34-5,23 (m, 1H), 4,56 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,60 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Exemplul 178: 5-Amino-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-etil)pirazol-4-carboxamidă



N-[(2,2,2-Trifluoro-1-fenil-etiliden)amino]benzamidă

Urmand procedeul general S, 2,2,2-trifluoroacetofenonă (33,0 mmol) și benzhidrazidă (22,0 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (3,44 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES+, Acid scurt): 1,82 min, m/z 293,0 [M+H]⁺

N'-(2,2,2-Trifluoro-1-fenil-etil)benzohidrazidă

Urmand procedeul general T, N-[(2,2,2-trifluoro-1-fenil-etiliden)amino]benzamidă (997 mg, 3,41 mmol) in THF (15 mL) a dat N'-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-etil)benzohidrazidă (1,01 g, 3,43 mmol) ca solid galben. UPLC-MS (ES+, Acid scurt): 1,77 min, m/z 295,0 [M+H]⁺

Clorhidrat de (2,2,2-trifluoro-1-fenil-etil)hidrazină

Urmand procedeul general U, N'-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-etil)benzohidrazidă (996 mg, 3,38 mmol) a dat compusul din titlu (628 mg, 2,77 mmol) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 9,67 (s, 3H), 7,53-7,46 (m, 5H), 6,63 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H)

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-etil)pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (200 mg, 0,76 mmol) și clorhidrat de (2,2,2-trifluoro-1-fenil-etil)hidrazină (621 mg, 0,96 mmol) au dat,

după purificare, compusul din titlu (266 mg, 0,63 mmol, randament 83%) obținut ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,06 min, m/z 422,9 [M+2]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-etil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

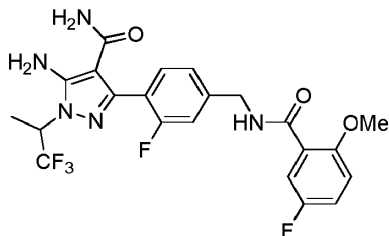
5 Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-etil)pirazol-4-carbonitril (261 mg, 0,62 mmol) și trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidru de potasiu (358 mg, 1,24 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (73 mg, 0,14 mmol, randament 23%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,85 min, m/z 524,1 [M+H]⁺

10 **5-Amino-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoro-1-fenilet)pirazol-4-carboxamidă**

Urmand procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-etil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (71 mg, 0,14 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (62 mg, 0,12 mmol, randament 84%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,71 min, m/z 542,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 4,06 min, m/z 542,1 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,85 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,72-7,70 (m, 2H), 7,52-7,41 (m, 8H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 6,79 (s, 2H), 6,51-6,45 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H).

20 **Exemplul 179: 5-Amino-3-[2-fluoro-4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carboxamidă**



25 **5-Amino-3-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carbonitril**

Urmand procedeul general H la RT, 2-[(4-bromo-2-fluoro-fenil)-metoxi-metilen]propandinitril (100 mg, 0,38 mmol) și clorhidrat de (2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)hidrazină (88 mg, 0,53 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (120 mg, 0,32 mmol, randament 84%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,84 min, m/z 378,9 [M+2]⁺

30 **N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-3-il]-3-fluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă**

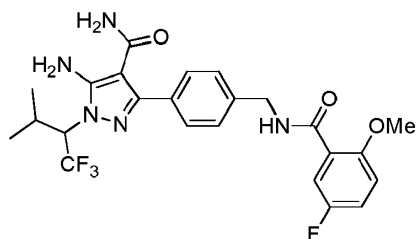
Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-metilet)pirazol-4-carbonitril (120 mg, 0,32 mmol) și trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidru de potasiu (184 mg, 0,64 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (126 mg, 0,26 mmol, randament 83%) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,69 min, m/z 480,0 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2-fluoro-4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)pirazol-3-il]-3-fluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (126 mg, 0,26 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (97 mg, 0,17 mmol, randament 66%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,54 min, m/z 498,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,56 min, m/z 498,1 [M+H]⁺

45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,88 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 9,1, 3,2 Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H), 6,62 (s, 2H), 5,34-5,24 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,58 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Exemplul 180: 5-Amino-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]-1-[2-metil-1-(trifluorometil)propil]pirazol-4-carboxamidă



N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-[2-metil-1-(trifluorometil)propil]pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

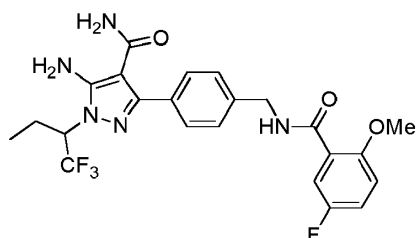
5 Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-[2-metil-1-(trifluorometil)propil]pirazol-4-carbonitril (102 mg, 0,26 mmol) și trifluoro-[[5-(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (152 mg, 0,53 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (69 mg, 0,14 mmol, randament 54%) ca rășină galbenă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,89 min, m/z 490,1 [M+H]⁺

10 **5-Amino-3-[4-[[5-(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-[2-metil-1-(trifluorometil)propil]pirazol-4-carboxamidă**

Urmand procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-[2-metil-1-(trifluorometil)propil]pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (69 mg, 0,14 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (22 mg, 0,04 mmol, randament 31%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,66 min, m/z 508,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,91 min, m/z 508,1 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,82 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,53-7,39 (m, 5H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,53 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,61-2,52 (m, 1H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,77 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

20 **Exemplul 181: 5-Amino-3-[4-[[5-(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-[1-(trifluorometil)propil]pirazol-4-carboxamidă**



25 **N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-[1-(trifluorometil)propil]pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă**

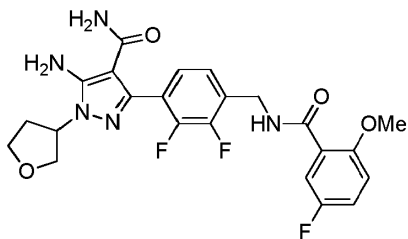
Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-[1-(trifluorometil)propil]pirazol-4-carbonitril (123 mg, 0,33 mmol) și trifluoro-[[5-(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (190 mg, 0,66 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (101 mg, 0,21 mmol, randament 65%) ca rășină galbenă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,83 min, m/z 476,1 [M+H]⁺

30 **5-Amino-3-[4-[[5-(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-[1-(trifluorometil)propil]pirazol-4-carboxamidă**

Urmand procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-[1-(trifluorometil)propil]pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (101 mg, 0,21 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (32 mg, 0,06 mmol, randament 28%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,59 min, m/z 494,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,71 min, m/z 494,1 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,82 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,53-7,38 (m, 5H), 7,37-7,27 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,69 (s, 2H), 5,12-5,00 (m, 1H), 4,53 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,28-2,14 (m, 1H), 2,01-1,87 (m, 1H), 0,79 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

40 **Exemplul 182: 5-Amino-3-[2,3-difluoro-4-[[5-(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino] metil]fenil]-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carboxamidă**



Clorhidrat de tetrahidrofuran-3-ilhidrazină

La o soluție de 3-hidroxitetrahidrofuran (2,8 mL, 34,0 mmol) în toluen (40 mL), sub azot, s-a adăugat trifenilfosfină (13,4 g, 51,1 mmol) și di-*terț*-butilazodicarboxilat (9,4 g, 40,9 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 60 h. Amestecul de reacție a fost concentrat apoi suspendat în MeOH (100 mL), urmat de adăugarea unei soluții de acid clorhidric (4 M în dioxan, 68,1 mL, 272,4 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 16 h, filtrat, și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Apoi la reziduu s-a adăugat EtOAc, s-a filtrat și spălat cu EtOAc pentru a da compusul din titlu brut (6,7 g, 48,1 mmol) ca solid galben. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3,91-3,61 (m, 5H), 2,12-1,86 (m, 2H).

5-Amino-3-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H modificat la RT, 2-[(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)-metoximetilen]propandinitril (0,59 mmol) și clorhidrat de tetrahidrofuran-3-ilhidrazină (0,88 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,18 mmol) ca rășină galbenă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,73 min, m/z 325,0 [M]⁺

N-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-3-il)-2,3-difluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

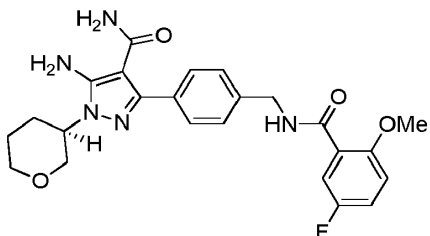
Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carbonitril (60 mg, 0,18 mmol) și trifluoro-[[[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru] de potasiu (159 mg, 0,55 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,18 mmol) ca rășină galbenă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,69 min, m/z 472,1 [M+H]⁺

5-Amino-3-[2,3-difluoro-4-[[[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, N-[[4-(5-amino-4-ciano-1-tetrahidrofuran-3-il-pirazol-3-il)-2,3-difluoro-fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (94 mg, 0,20 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (26 mg, 0,05 mmol, randament 24%) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,41 min, m/z 490,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,23 min, m/z 490,1 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,86 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 3H), 6,32 (s, 2H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,58 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,00-3,86 (m, 5H), 3,81-3,75 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 2H).

Exemplul 183: 5-Amino-3-[4-[[[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]-1-[(3R)-tetrahidropiran-3-il]pirazol-4-carboxamidă



[(3R)-Tetrahidropiran-3-il]hidrazină

La o soluție de (S)-tetrahidro-2H-piran-3-ol (0,46 mL, 4,9 mmol) în toluen (9 mL) s-a adăugat trifenilfosfină (1,93 g, 7,34 mmol) și di-*terț*-butilazodicarboxilat (1,35 g, 5,87 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la RT sub azot timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost concentrat și s-a adăugat MeOH (21 mL) urmat de o soluție de acid clorhidric (4 M în dioxan, 9,8 mL, 39,17 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost apoi filtrat și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduu rezultat a fost apoi recristalizat din EtOAc, purificat prin coloană SCX eluând cu NH₃ (soluție 7 M în MeOH), și

concentrat sub presiune redusă pentru a da [(3R)-tetrahidropiran-3-il]hidrazină brută (0,09 g, 0,77 mmol, randament 16%) ca ulei galben.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3,90-3,82 (m, 1H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,34-3,22 (m, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,65-2,50 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,69-1,55 (m, 1H), 1,51-1,35 (m, 1H), 1,33-1,20 (m, 1H).

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(3R)-tetrahidropiran-3-il]pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (166 mg, 0,63 mmol), și [(3R)-tetrahidropiran-3-il]hidrazină (88 mg, 0,76 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (110 mg, 0,32 mmol, randament 42%). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,76 min, 347,0 m/z [M]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-[(3R)-tetrahidropiran-3-il]pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

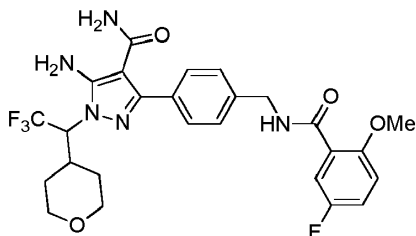
Urmand procedeul general K, trifluoro-[[[(5-fluoro-2-metoxibenzoi)amino]metil]borohidru de potasiu (210 mg, 0,73 mmol), și 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(3R)-tetrahidropiran-3-il]pirazol-4-carbonitril (150 mg, 0,43 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,25 mmol) ca un solid alburui. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,60 min, 450,1 m/z [M+H]⁺

5-Amino-3-[4-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoi)amino]metil]fenil]-1-[(3R)-tetrahidropiran-3-il]pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-[(3R)-tetrahidropiran-3-il]pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (112 mg, 0,25 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (29 mg, 0,06 mmol, randament 25%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,39 min, 468,1 m/z [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,19 min, 468,1 m/z [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,84 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,22-4,14 (m, 1H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,87-1,74 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 1H).

Exemplul 184: 5-Amino-3-[4-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoi)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoro-1-tetrahidropiran-4-il-etil)pirazol-4-carboxamidă



N-[(2,2,2-Trifluoro-1-tetrahidropiran-4-il-etiliden)amino]benzamidă

Un amestec de magneziu (1,2 g, 45,4 mmol) și iod (23 mg, 0,09 mmol) în THF (7 mL) a fost încălzit la 60 °C. După activare, amestecul a fost răcit la RT și s-a adăugat în picătură o soluție 4-bromotetrahidro-2H-piran (1,02 mL, 9,09 mmol) în THF (2 mL). Amestecul a fost încălzit la reflux timp de 1 oră, și apoi răcit la RT. Reactivul preformat a fost apoi adăugat la o soluție de N-metoxi-N-metiltrifluoroacetamidă (0,82 mL, 6,82 mmol) în THF (2 mL) la 0 °C. Amestecul de reacție a fost agitat la 0 °C timp de 1 oră, stins cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl și partiționat cu dietil eter. Stratul apos a fost extras cu Et₂O. Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și Et₂O a fost îndepărtat sub presiune redusă pentru a da o soluție de 2,2,2-trifluoro-1-tetrahidropiran-4-il-etanonă în THF (randament cantitativ asumat). Urmând procedeul general S, soluția preparată anterior de benzhidrazidă și 2,2,2-trifluoro-1-tetrahidropiran-4-il-etanonă (0,15 mL, 9,09 mmol) a dat, după 48 h și purificarea suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-100% în heptan, N-[(2,2,2-trifluoro-1-tetrahidropiran-4-il-etiliden)amino]benzamidă (300 mg, 1,00 mmol, randament 11%).

UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,60 min, m/z 301,0 [M+H]⁺

N'-(2,2,2-Trifluoro-1-tetrahidropiran-4-il-etil)benzohidrazidă

Urmand procedeul general T, N-[(2,2,2-trifluoro-1-tetrahidropiran-4-il-etiliden)amino]benzamidă (403 mg, 1,34 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (168 mg, 0,56 mmol, randament 41%). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,56 min, m/z 303,0 [M+H]⁺

Clorhidrat de (2,2,2-trifluoro-1-tetrahidropiran-4-il-etil)hidrazină

Urmand procedeul U, *N'*-(2,2,2-trifluoro-1-tetrahidropiran-4-il-etil)benzohidrazidă (168 mg, 0,56 mmol) a dat, după 48 h, compus din titlu (85 mg, 0,36 mmol, randament 65%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3,91-3,83 (m, 2H), 3,72-3,61 (m, 1H), 3,35-3,22 (m, 2H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,67-1,52 (m, 3H), 1,50-1,36 (m, 1H).

5 **5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-tetrahidropiran-4-il-etil)pirazol-4-carbonitril**

Urmand un procedeu general H modificat la RT, 2-[(4-bromofenil)-metoximetilen]propandinitril (80 mg, 0,30 mmol) și clorhidrat de (2,2,2-trifluoro-1-tetrahidropiran-4-il-etil)hidrazină (85 mg, 0,36 mmol) au dat compusul din titlu brut (146 mg, 0,34 mmol, randament cantitativ asumat).

10 UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt) 1,93 min, m/z 428,9 [M]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-1-tetrahidropiran-4-il-etil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

15 Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,2,2-trifluoro-1-tetrahidropiran-4-il-etil)pirazol-4-carbonitril (130 mg, 0,30 mmol) și trifluoro-[(5-fluoro-2-metoxibenzoi)amino]metil]borohidruă de potasiu (193 mg, 0,67 mmol) au dat compusul din titlu brut (160 mg, 0,30 mmol, randament cantitativ).

UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,71 min, m/z 532,2 [M+H]⁺

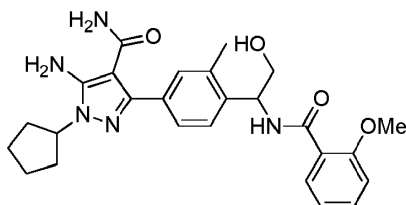
5-Amino-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxi-benzoi)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoro-1-tetrahidropiran-4-il-etil)pirazol-4-carboxamidă

20 Urmand procedeul general M, *N*-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-1-tetrahidropiran-4-il-etil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (160 mg, 0,30 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluand cu MeOH 0-6% în DCM și purificarea suplimentară prin HPLC semi-preparativă direcționată spre masă, compus din titlu (0,02 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,55 min, m/z 550,2 [M+H]⁺

25 MS (ES⁺, Acid lung): 3,61 min, m/z 550,2 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,83 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,48-7,40 (m, 4H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,2, 4,3 Hz, 1H), 6,71 (br s, 2H), 5,06-4,98 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,89-3,77 (m, 2H), 3,37-3,22 (m, 2H), 2,68-2,42 (m, 1H), 1,81-1,17 (m, 1H), 1,54-1,43 (m, 1H), 1,34-1,21 (m, 1H), 1,10-1,01 (m, 1H).

30 **Exemplul de referință 185: 5-Amino-1-ciclopentil-3-[4-[2-hidroxi-1-[(2-metoxibenzoi)amino]etil]-3-metil-fenil]pirazol-4-carboxamidă**



35 **2-Bromo-1-(4-bromo-2-metil-fenil)etanonă**

La o soluție de 1-(4-bromo-2-metil-fenil)etanonă (2,0 g, 9,39 mmol) în MeCN (40 mL) s-a adăugat *N*-bromosuccinimidă (1,7 g, 9,57 mmol) și acid *p*-toluensulfonic monohidrat (1,8 g, 9,39 mmol). Masa de reacție a fost agitată la 50 °C timp de 18 h, concentrată și după prelucrare a dat compusul din titlu (9,39 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,91 min, m/z 292,8 [M+H]⁺

40 **1-(4-Bromo-2-metil-fenil)-2-hidroxi-etanonă**

La o soluție de 2-bromo-1-(4-bromo-2-metil-fenil)etanonă (9,4 mmol) în MeOH (30 mL) s-a adăugat formiat de cesiu hidrat (28,2 mmol) și soluția a fost agitată la 80 °C timp de 4 ore. După prelucrare a dat compusul din titlu (10,3 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,53 min, m/z 230,8 [M+2]⁺

45 **1-(4-Bromo-2-metil-fenil)-2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-etanonă**

La o soluție de 1-(4-bromo-2-metil-fenil)-2-hidroxi-etanonă (2,15 g, 9,39 mmol) în DCM (30 mL) s-a adăugat imidazol (959 mg, 14,1 mmol). Soluția a fost răcită la 0 °C urmată de adăugare în picătură de terț-butil-clorodimetilsilan (2,00 mL, 14,1 mmol) în DCM (10 mL). Soluția a fost apoi agitată la 0 °C timp de 30 min apoi agitată la RT timp de 18 h. Prelucrarea și purificarea au dat compusul din titlu (2,22 g, 6,47 mmol) ca ulei incolor. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,43 min, m/z 345,0 [M+2]⁺

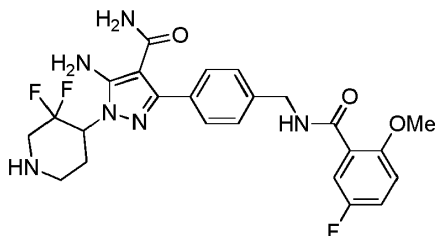
50 **1-(4-Bromo-2-metil-fenil)-2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-etanol**

Borohidruă de sodiu (32,3 mmol) s-a adăugat la o soluție de 1-(4-bromo-2-metil-fenil)-2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-etanonă (6,47 mmol) în MeOH (20 mL) la 0 °C. Masa de reacție a fost agitată la 0 °C timp de 1 oră apoi agitată la RT timp de 3,5 h. Prelucrarea și purificarea au dat

55

- compusul din titlu (6,26 mmol).
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,40-7,38 (m, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,28-7,29 (m, 1H), 4,89-4,95 (m, 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).
- 5 **2-[1-(4-Bromo-2-metil-fenil)-2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-etil]izoindolin-1,3-dionă**
 Ftalimidă (1,06 g, 7,20 mmol) și trifenilfosfină (1,89 g, 7,20 mmol) s-a adăugat la 1-(4-bromo-2-metil-fenil)-2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-etanol (2,16 g, 6,26 mmol) în THF (10 mL) la 0 °C. O soluție de azodicarboxilat de diizopropil (1,4 mL, 7,20 mmol) în THF (10 mL) s-a adăugat în picătură la masa de reacție. Masa de reacție a fost agitată la 0 °C timp de 30 min apoi agitată la RT timp de 66 h. Prelucrarea și purificarea prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-20% în heptan au dat 2-[1-(4-bromo-2-metil-fenil)-2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-etil]izoindolin-1,3-dionă (1,55 g, 3,26 mmol, randament 52%) ca ulei galben, și 2-[2-(4-bromo-2-metil-fenil)-2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-etil]izoindolin-1,3-dionă (901 mg, 1,90 mmol, 30%) ca solid alb.
- 10 2-[1-(4-bromo-2-metil-fenil)-2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-etil]izoindolin-1,3-dionă UPLC-MS (ES⁻, Acid scurt): 2,50 min, m/z 476,0 [M+2]⁺
 2-[2-(4-bromo-2-metil-fenil)-2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-etil]izoindolin-1,3-dionă UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,48 min, m/z 476,1 [M+2]⁺
- 15 **2-[1-(4-Bromo-2-metil-fenil)-2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-etil]izoindolin-1,3-dionă**
 Hidrat de hidrazină (55-60% în apă, 0,26 mL, 5,27 mmol) s-a adăugat în picătură la o soluție de 2-[1-(4-bromo-2-metil-fenil)-2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-etil]izoindolin-1,3-dionă (500 mg, 1,05 mmol) în EtOH (5 mL). Masa de reacție a fost încălzită la 80 °C timp de 1,5 h, răcită la RT și filtrată. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă și purificarea prin SCX eluând cu NH₃ 1 M în MeOH a dat compus din titlu (243 mg, 0,70 mmol, randament 67%).
- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7,43 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 4,11 (dd, *J* = 6,9, 5,6 Hz, 1H), 3,44-3,56 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), -0,05 (s, 3H), -0,06 (s, 3H).
- 25 **N-[1-(4-Bromo-2-metil-fenil)-2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-etil]-2-metoxi-benzamidă**
 La o soluție de 1-(4-bromo-2-metil-fenil)-2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-etanamină (0,710 mmol) în THF (3 mL) s-a adăugat *N,N*-diizopropiletilamină (2,12 mmol). La masa de reacție s-a adăugat clorură de 2-metoxibenzoil (0,78 mmol), la 0 °C. Masa de reacție a fost agitată la 0 °C timp de 20 min apoi agitată la RT timp de 66 h și stinsă cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl. Prelucrarea și purificarea au dat compusul din titlu (0,38 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,44 min, m/z 480,1 [M+2]⁺
- 30 **N-[2-[terț-Butil(dimetil)silil]oxi-1-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil]-2-metoxi-benzamidă**
 Urmand procedeul general R, *N*-[1-(4-bromo-2-metil-fenil)-2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-etil]-2-metoxi-benzamidă (183 mg, 0,38 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (146 mg, 0,28 mmol, randament 73%). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,51 min, m/z 526,3 [M+H]⁺
- 35 **5-Amino-3-[4-[2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-1-[2-metoxibenzoil]amino]etil]-3-metil-fenil]-1-ciclopentil-pirazol-4-carboxamidă**
 Urmand procedeul general D, *N*-[2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-1-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil]-2-metoxi-benzamidă (150 mg, 0,29 mmol) și 5-amino-3-bromo-1-ciclopentil-pirazol-4-carboxamidă (74 mg, 0,27 mmol) au dat, după purificare suplimentară, compusul din titlu (0,27 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,25 min, m/z 592,3 [M+H]⁺
- 40 **5-Amino-1-ciclopentil-3-[4-[2-hidroxi-1-[(2-metoxibenzoil)amino]etil]-3-metil-fenil]pirazol-4-carboxamidă**
 O soluție de fluorură de tetrabutilamoniu (1 M în THF, 84 μL, 0,291 mmol) s-a adăugat în picătură la o soluție de 5-amino-3-[4-[2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-1-[(2-metoxibenzoil)amino]etil]-3-metil-fenil]-1-ciclopentil-pirazol-4-carboxamidă (0,27 mmol) în THF (1,5 mL) la 0 °C. Masa de reacție a fost agitată la 0 °C timp de 3 ore apoi partiționată între DCM și apă. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Purificarea suplimentară prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-5% în DCM urmată de HPLC semi-preparativă direcționată spre masă au dat compus din titlu (0,06 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,42 min, m/z 478,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,29 min, m/z 478,2 [M+H]⁺
- 50 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,69 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,33 (s, 2H), 5,32-5,23 (m, 1H), 5,03 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,71-3,58 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,01-1,84 (m, 4H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 2H).
- 60

Exemplul 186: 5-Amino-1-(3,3-difluoro-4-piperidil)-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



5

3,3-Difluoro-4-oxo-piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil

Di-*tert*-butil dicarbonat (1,19 g, 5,44 mmol) s-a adăugat la o soluție de 1-benzil-3,3-difluoropiperidin-4-onă (995 mg, 4,42 mmol) în EtOH (60 mL) sub azot. S-a adăugat hidroxid de paladiu (Pd 20% pe carbon, 148 mg, 1,05 mmol) și sistemul a fost evacuat și suflat cu hidrogen de câteva ori. Amestecul a fost agitat la RT timp de 20 h sub hidrogen. Hidrogenul rezidual a fost îndepărtat și amestecul a fost filtrat pe Celite®, și spălat cu EtOH. Purificarea a dat compusul din titlu (810 mg, 3,44 mmol, randament 78%) ca solid alb.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3,66-3,52 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 2H), 1,69-1,64 (m, 2H), 1,38 (s, 9H)

4-(Benzoilhidrazono)-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil

Urmand procedeul general S, 3,3-difluoro-4-oxo-piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (650 mg, 2,76 mmol) în toluen (2 mL) și benzhidrazidă (300 mg, 2,20 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (2,00 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,63 min, m/z 354,1 [M+H]⁺

4-(2-Benzoilhidrazino)-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil

Urmand procedeul general T, 4-(benzoilhidrazono)-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (250 mg, 0,71 mmol) a dat compusul din titlu brut (265 mg, 0,75 mmol, randament cantitativ asumat) ca ulei incolor. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,62 min, m/z 356,1 [M+H]⁺

Diclorhidrat de (3,3-difluoro-4-piperidil)hidrazină

Urmand procedeul general U, 4-(2-benzoilhidrazino)-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (0,73 mmol) a dat, după spălare cu EtOAc fierbinte, compusul din titlu ca solid galben pal.

¹ H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 5,97 (m, 1H), 3,68-3,45 (m, 3H), 3,23-3,17 (m, 1H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H).

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(3,3-difluoro-4-piperidil)pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (160 mg, 0,61 mmol) și diclorhidrat de (3,3-difluoro-4-piperidil)hidrazină (170 mg, 0,76 mmol) s-au agitat timp de 2 ore la 85 °C. Prelucrarea și purificarea au dat compusul din titlu (126 mg, 0,33 mmol, randament 54%) ca solid roșu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,29 min, m/z 383,9 [M+2]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(3,3-difluoro-4-piperidil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenamidă

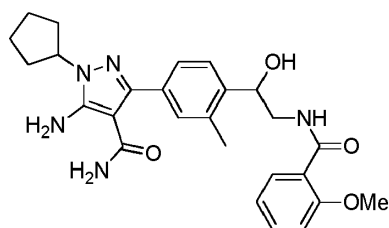
Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(3,3-difluoro-4-piperidil)pirazol-4-carbonitril (121 mg, 0,32 mmol) și trifluoro-[[5-(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (158 mg, 0,55 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (99 mg, 0,20 mmol, randament 65%) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,29 min, m/z 485,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-(3,3-difluoro-4-piperidil)-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(3,3-difluoro-4-piperidil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxibenamidă (89 mg, 0,18 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (64 mg, 0,13 mmol, randament 69%) ca solid galben deschis. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,16 min, m/z 503,2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,54 min, m/z 503,1 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,84 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 4H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,2, 4,3 Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,86-4,75 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,30-3,21 (m, 1H), 3,14-3,11 (m, 1H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,43-2,36 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 1H).

Exemplul de referință 187: 5-Amino-1-ciclopentil-3-[4-[1-hidroxi-2-[(2-metoxibenzoil)amino]etil]-3-metil-fenil]pirazol-4-carboxamidă



2-(4-Bromo-2-metil-fenil)-2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-etanamină

5 Hidrat de hidrazină (55-60% în apă, 0,26 mL, 5,27 mmol) s-a adăugat în picătură la o soluție de 2-[2-(4-bromo-2-metil-fenil)-2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-etil]izoindolin-1,3-dionă (500 mg, 1,05 mmol) în EtOH (5 mL). Masa de reacție a fost încălzită la 80 °C timp de 1,5 h, răcită la RT, filtrată și concentrată sub presiune redusă la compus din titlu brut (324 mg, 0,94 mmol, randament 89%).

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 7,39-7,33 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,73 (dd, *J* = 7,5, 3,9 Hz, 1H), 2,59 (dd, *J* = 13,0, 3,9 Hz, 1H), 2,51-2,40 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), -0,13 (s, 3H).

N-[2-(4-Bromo-2-metil-fenil)-2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-etil]-2-metoxi-benzamidă

15 La o soluție de 2-(4-bromo-2-metil-fenil)-2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-etanamină (324 mg, 0,94 mmol) în THF (5 mL) s-a adăugat *N,N*-diizopropiletilamină (0,5 mL, 2,82 mmol). Amestecul de reacție a fost răcit la 0 °C urmat de adăugare de clorură de 2-metoxibenzoil (0,15 mL, 1,04 mmol). Masa de reacție a fost agitată la 0 °C timp de 20 min apoi agitată la RT timp de 66 h. Prelucrarea și purificarea au dat compusul din titlu (0,61 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,47 min, *m/z* 480,1 [M+2]⁺

20 **N-[2-[terț-Butil(dimetil)silil]oxi-2-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil]-2-metoxi-benzamidă**

Urmand procedeul general R, *N*-[2-(4-bromo-2-metil-fenil)-2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-etil]-2-metoxi-benzamidă (293 mg, 0,61 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (286 mg, 0,54 mmol, randament 89%). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,51 min, *m/z* 526,3 [M+H]⁺

25 **5-Amino-3-[4-[1-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-2-[(2-metoxibenzoil)amino]etil]-3-metil-fenil]-1-ciclopentil-pirazol-4-carboxamidă**

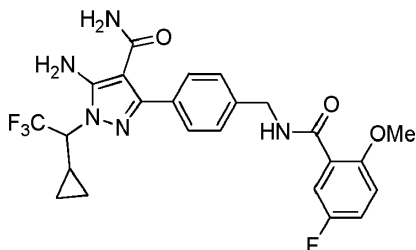
Urmand procedeul general D, *N*-[2-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-2-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil]-2-metoxi-benzamidă (0,54 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (0,43 mmol, randament 77%). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,24 min, *m/z* 592,3 [M+H]⁺

30 **5-Amino-1-ciclopentil-3-[4-[1-hidroxi-2-[(2-metoxibenzoil)amino]etil]-3-metil-fenil]pirazol-4-carboxamidă**

35 O soluție de fluorură de tetrabutilamoniu (1 M în THF, 0,14 mL, 0,480 mmol) s-a adăugat în picătură la o soluție de 5-amino-3-[4-[1-[terț-butil(dimetil)silil]oxi-2-[(2-metoxibenzoil)amino]etil]-3-metil-fenil]-1-ciclopentil-pirazol-4-carboxamidă (256 mg, 0,43 mmol) în THF (2 mL) la 0 °C. Masa de reacție a fost agitată timp de 3 ore înainte de a fi lăsată să se încălzească la RT și partiționată între DCM și apă. Prelucrarea și purificarea au dat compusul din titlu (103 mg, 0,22 mmol, randament 50%). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,46 min, *m/z* 478,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,39 min, *m/z* 478,2 [M+H]⁺

40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,34 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 5,55 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 5,03-4,96 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,31-3,23 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,02-1,84 (m, 4H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 2H).

45 **Exemplul 188: 5-Amino-1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etil)-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă**



N-[2,2,2-Trifluoroetilidenamino]benzamidă

La o soluție de 2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etanol (0,74 mL, 7,69 mmol) în EtOH (26 mL) s-a adăugat benzhidrazidă (1,26 g, 9,23 mmol) și site moleculare. Amestecul de reacție a fost încălzit la 80 °C timp de 16 h. Filtrarea printr-un strat de Celite® și purificarea au dat compusul din titlu (1,16 g, 5,35 mmol, randament 70%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,39 min, m/z 216,9 [M+H]⁺

N-(1-Ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etil)benzohidrazidă

La o soluție de N-[2,2,2-trifluoroetilidenamino]benzamidă (2,31 mmol) în THF (15 mL) la 0 °C s-a adăugat o soluție de bromură de ciclopropilmagneziu (0,5 M în THF, 10 mL). Masa de reacție a fost agitată la RT timp de 16 h. Suplimentar s-a adăugat soluție de bromură de ciclopropilmagneziu (0,5 M în THF, 10 mL) și masa de reacție a fost agitată timp de încă 5 h. Masa de reacție a fost stinsă cu o soluție apoasă saturată de NH₄Cl și extrasă cu EtOAc. Prelucrarea și purificarea au dat compusul din titlu (508 mg, 1,97 mmol, randament 85%) ca ulei galben. LC-MS (ES⁺, Acid scurt): 5,17 min, m/z 259,2 [M+H]⁺

(1-Ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etil)hidrazină clorhidrat

La o soluție de acid clorhidric (12 M în apă, 5,0 mL, 60 mmol) s-a adăugat N-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etil)benzohidrazidă (507 mg, 1,96 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 80 °C timp de 16 h. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul preluat în EtOAc. Solidul a fost filtrat și spălat cu EtOAc pentru a da clorhidrat de (1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etil)hidrazină brut (149 mg, 0,78 mmol, randament 40%) ca solid maro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 3,09-3,02 (m, 1H), 0,94-0,85 (m, 1H), 0,71-0,59 (m, 3H), 0,47-0,40 (m, 1H).

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etil)pirazol-4-carbonitril

Procedeul general H modificat la RT, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,57 mmol) și (1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etil)hidrazină clorhidrat (0,78 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,21 mmol) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,99 min, m/z 386,9 [M+2]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

Procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etil)pirazol-4-carbonitril (50 mg, 0,13 mmol) și trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidru de potasiu (83 mg, 0,29 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (40 mg, 0,08 mmol, randament 63%) ca solid bej. LC-MS (ES⁺, Acid scurt): 5,79 min, m/z 488,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etil)-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

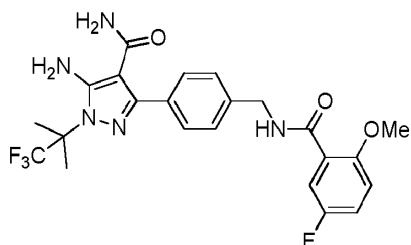
Urmand procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (40 mg, 0,08 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-20% în DCM, 5-amino-1-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etil)-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă (31 mg, 0,06 mmol, randament 76 %) ca solid bej.

UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,61 min, m/z 528,2 [M+Na]⁺

UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,76 min, m/z 506,1 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,83 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 9,2, 4,2 Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,52-4,46 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,70-1,60 (m, 1H), 0,86-0,76 (m, 1H), 0,62-0,52 (m, 2H), 0,41-0,32 (m, 1H).

Exemplul 189: 5-Amino-3-[4-[(5-fluoro-2-metoxibenzoil]amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirazol-4-carboxamidă

**N-(Izopropilidenamino)benzamidă**

Urmând procedeul general S, acetonă anhidră (0,19 mL, 2,58 mmol) a dat, fără purificare suplimentară, N-(izopropilidenamino)benzamidă (450 mg, 2,55 mmol, randament 99%) ca un solid alburiu.

UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,06 min, m/z 177,0 [M+H]⁺

N'-(2,2,2-Trifluoro-1,1-dimetil-etil)benzohidrazidă

Urmând procedeul general Y, N-(izopropilidenamino)benzamidă (450 mg, 2,55 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-100% în heptan, N'-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benzohidrazidă (277 mg, 1,12 mmol, randament 44%) ca un solid alburiu.

UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,50 min, m/z 247,0 [M+H]⁺

(2,2,2-Trifluoro-1,1-dimetil-etil)hidrazină clorhidrat

Urmând procedeul general U, N'-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benzohidrazidă (1,12 mmol) a dat, fără purificare suplimentară, clorhidrat de (2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)hidrazină (1,43 mmol) ca un solid alburiu. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄, δ): 1,42 (s, 6H)

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirazol-4-carbonitril

Urmând procedeul general H, clorhidrat de (2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)hidrazină (200 mg, 1,12 mmol) și 2-[(4-bromofenil)-metoximetilen]propandinitril (295 mg, 1,12 mmol) au dat, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirazol-4-carbonitril brut (316 mg, 0,85 mmol, randament 76%) ca solid galben.

UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,02 min, m/z 375,0 [M+2]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

Urmând procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)pirazol-4-carbonitril (216 mg, 0,58 mmol) și trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (833 mg, 2,88 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (250 mg, 0,52 mmol, randament 91%) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,80 min, m/z 476,1 [M+H]⁺

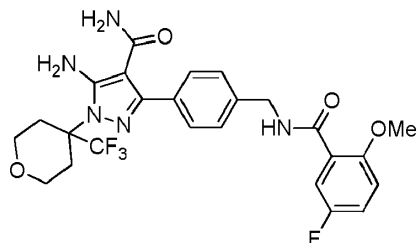
5-Amino-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirazol-4-carboxamidă

Urmând procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (250 mg, 0,53 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-100% în heptan, urmată de cartuş SPE SCX eluând cu MeOH, compusul din titlu (0,28 mmol, randament 53%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,64 min, m/z 494,1 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,85 min, m/z 494,2 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,85 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 9,3, 3,4 Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 4H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 9,2, 4,3 Hz, 1H), 6,51 (br s, 2H), 4,56 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,88 (s, 6H).

Exemplul 190: 5-Amino-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]-1-[4-(trifluorometil)tetrahidropiran-4-il]pirazol-4-carboxamidă

45

**N-(Tetrahidropiran-4-ilidenamino)benzamidă**

Benzhidrazidă (633 mg, 4,65 mmol) s-a adăugat la o soluție de tetrahydro-4*H*-piran-4-onă (0,4 mL, 4,65 mmol) în MeOH (9 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 16 h și concentrat sub presiune redusă. Purificarea a dat compus din titlu (920 mg, 4,22 mmol, randament 91%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,05 min, m/z 218,9 [M+H]⁺

5 **N'-[4-(Trifluorometil)tetrahidropiran-4-il]benzohidrazidă**

Urmand procedeul general Y in DCM (9 mL), N-(tetrahidropiran-4-ilidenamino)benzamidă (250 mg, 1,15 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (329 mg, 1,14 mmol, cantitativ) ca solid alb.

UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,40 min, m/z 289,0 [M+H]⁺

10 **Clorhidrat de [4-(trifluorometil)tetrahidropiran-4-il]hidrazină**

Urmand procedeul general U, N'-[4-(trifluorometil)tetrahidropiran-4-il]benzohidrazidă (329 mg, 1,14 mmol) a dat compusul din titlu brut (252 mg, 1,14 mmol, asumat cantitativ) ca ulei clar. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 3,77-3,68 (m, 2H), 3,66-3,55 (m, 2H), 1,87-1,72 (m, 4H)

15 **5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-[4-(trifluorometil)tetrahidropiran-4-il]pirazol-4-carbonitril**

Urmand procedeul general H la 80 °C, clorhidrat de [4-(trifluorometil)tetrahidropiran-4-il]hidrazină (252 mg, 1,14 mmol) și 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (250 mg, 0,95 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (122 mg, 0,29 mmol, randament 31%) ca solid alburui. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,95 min, m/z 415,0 [M]⁺

20 **N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-[4-(trifluorometil)tetrahidropiran-4-il]pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă**

Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-[4-(trifluorometil)tetrahidropiran-4-il]pirazol-4-carbonitril (50 mg, 0,12 mmol) și trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]borohidru de potasiu (52 mg, 0,18 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (62 mg, 0,12 mmol) ca o pulbere albicioasă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,74 min, m/z 518,2 [M+H]⁺

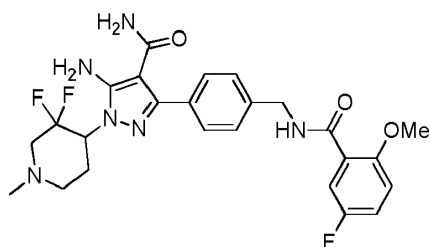
25 **5-Amino-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]-1-[4-(trifluorometil)tetrahidropiran-4-il]pirazol-4-carboxamidă**

Urmand procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-[4-(trifluorometil)tetrahidropiran-4-il]pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (62 mg, 0,12 mmol) a dat, după purificare prin cromatografie cu fază inversă pe coloană eluând cu MeCN 0-45% în apă cu 0,1% acid formic adăugat și flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu MeOH 0-7% în DCM, compusul din titlu (5 mg, 0,01 mmol, randament 8%) ca un solid alburui. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,59 min, m/z 536,2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,72 min, m/z 536,2 [M+H]⁺

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,85 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,49-7,41 (m, 4H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,95-3,86 (m, 5H), 3,32-3,24 (m, 2H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,07-1,95 (m, 2H)

Exemplul 191: 5-Amino-1-(3,3-difluoro-1-metil-4-piperidil)-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

40



45 **5-Amino-1-(3,3-difluoro-1-metil-4-piperidil)-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă**

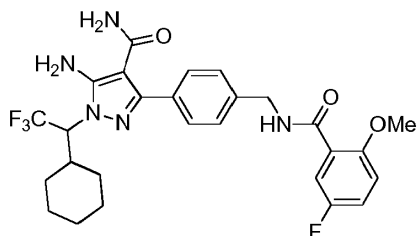
5-Amino-1-(3,3-difluoro-4-piperidil)-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă (36 mg, 0,07 mmol) și carbonat de cesiu (47 mg, 0,14 mmol) s-au suspendat în DMF (2mL). Amestecul a fost răcit la 0 °C și s-a adăugat în picătură o soluție de iodometan (0,9 M în DMF, 0,1 mL, 0,09 mmol). Amestecul a fost agitat la RT timp de 16 h. Prelucrarea și purificarea au dat compusul din titlu (20 mg, 0,04 mmol, randament 54%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,18 min, m/z 517,2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,56 min, m/z 517,2 [M+H]⁺

50 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,84 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 9,2, 3,4 Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 4H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 4,74-4,63 (m, 1H),

4,55 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,22-2,16 (m, 1H), 1,94-1,88 (m, 1H).

Exemplul 192: 5-Amino-1-(1-ciclohexil-2,2,2-trifluoro-etil)-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

5



N'-[(1-Ciclohexil-2,2,2-trifluoro-etiliden)amino]benzamidă

Urmand procedeul general S, 1-ciclohexil-2,2,2-trifluoro-etanonă (5,55 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (1,11 mmol). UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,92 min, m/z 299,0 $[M+H]^+$

N'-(1-Ciclohexil-2,2,2-trifluoro-etil)benzohidrazidă

Procedeul general T, N'-[(1-ciclohexil-2,2,2-trifluoro-etiliden)amino]benzamidă (1,11 mmol) a dat compus din titlu (0,64 mmol) ca ulei incolor. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,89 min, m/z 301,0 $[M+H]^+$

Clorhidrat de (1-ciclohexil-2,2,2-trifluoro-etil)hidrazină

Urmand procedeul general U, N'-(1-ciclohexil-2,2,2-trifluoro-etil)benzohidrazidă (0,64 mmol) a dat, fără purificare suplimentară, compusul din titlu (0,42 mmol) ca solid alb. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 5,97 (s, 1H), 1,79-1,66 (m, 5H), 1,65-1,57 (m, 1H), 1,37-1,04 (m, 5H)

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(1-ciclohexil-2,2,2-trifluoro-etil)pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,42 mmol) și clorhidrat de (1-ciclohexil-2,2,2-trifluoro-etil)hidrazină (0,42 mmol) au dat compusul din titlu (0,42 mmol) ca un ulei portocaliu. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 2,25 min, m/z 429,0 $[M+2]^+$

N'-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(1-ciclohexil-2,2,2-trifluoro-etil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

Urmand procedeul general K, trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]borohidru de potasiu (365 mg, 1,26 mmol) și 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(1-ciclohexil-2,2,2-trifluoro-etil)pirazol-4-carbonitril (180 mg, 0,42 mmol) au dat compusul din titlu (223 mg, 0,42 mmol). UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,99 min, m/z 530,2 $[M+H]^+$

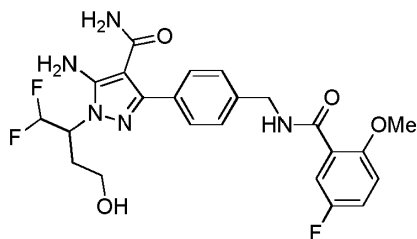
5-Amino-1-(1-ciclohexil-2,2,2-trifluoro-etil)-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, N'-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(1-ciclohexil-2,2,2-trifluoro-etil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (223 mg, 0,42 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (72 mg, 0,13 mmol, randament 31%) ca solid alb. UPLC-MS (ES^+ , Acid scurt): 1,83 min, m/z 548,3 $[M+H]^+$ UPLC-MS (ES^+ , Acid lung): 4,33 min, m/z 548,3 $[M+H]^+$

1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$, δ): 8,83 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 9,3, 3,3$ Hz, 1H), 7,47-7,40 (m, 4H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,18 (dd, $J = 9,1, 4,4$ Hz, 1H), 6,69 (br s, 2H), 4,99-4,88 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,39-2,25 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,66-1,56 (m, 2H), 1,36-1,11 (m, 5H), 1,04-0,93 (m, 1H).

Exemplul 193: 5-Amino-1-[1-(difluorometil)-3-hidroxi-propil]-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

45



3-(tert-Butoxicarbonilhidrazono)-4,4-difluoro-butanoat de etil

Urmand procedeul general E la 60 °C, carbazat de *terț*-butil (505 mg, 3,82 mmol) și 4,4-difluoro-3-oxobutanoat de etil (0,5 mL, 3,82 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (983 mg, 3,51 mmol, randament 92%) ca un solid alburii. UPLC-MS (ES⁻, Acid scurt): 1,61 min, m/z 279,0 [M-H]⁻

5 **N-[[1-(Difluorometil)-3-hidroxi-propil]amino]carbamat de *terț*-butil**

La o soluție de 3-(*terț*-butoxicarbonilhidrazono)-4,4-difluoro-butanoat de etil (200 mg, 0,71 mmol) în THF (1,4 mL) s-a adăugat complex boran tetrahidrofuran (1 M în THF, 3,6 mL, 3,60 mmol) la 0 °C. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore la RT. Apoi s-a adăugat cu grijă MeOH (3,6 mL) și amestecul a fost apoi concentrat pentru a da compusul din titlu brut (171 mg, 0,71 mmol) ca ulei maro. UPLC-MS (ES⁻, Acid scurt): 1,24 min, m/z 239,1 [M-H]⁻

10 **5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-[1-(difluorometil)-3-hidroxi-propil]pirazol-4-carbonitril**

O soluție de acid clorhidric (4 M în dioxan, 1,78 mL, 7,14 mmol) s-a adăugat la N-[[1-(difluorometil)-3-hidroxi-propil]amino]carbamat de *terț*-butil (171 mg, 0,71 mmol). După 1 h de agitare la RT, amestecul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost preluat cu EtOH (2,2 mL) și apoi s-a adăugat 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (150 mg, 0,57 mmol), urmat de trietilamină (0,2 mL, 1,43 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 80 °C timp de 30 min, răcit la RT și concentrat sub presiune redusă. Purificarea a dat compusul din titlu (143 mg, 0,39 mmol, randament 68%) ca un solid alburii. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,67 min, m/z 373,0 [M+2]⁺

20 **N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-[1-(difluorometil)-3-hidroxi-propil]pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă**

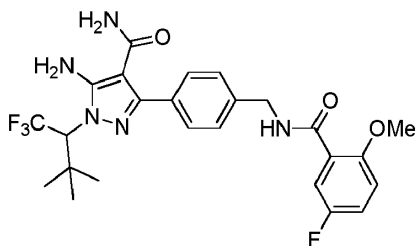
Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-[1-(difluorometil)-3-hidroxi-propil]pirazol-4-carbonitril (50 mg, 0,13 mmol) și trifluoro-[[5-(fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (58 mg, 0,20 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,10 mmol) ca o pulbere albicioasă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,54 min, m/z 474,2 [M+H]⁺

25 **5-Amino-1-[1-(difluorometil)-3-hidroxi-propil]-3-[4-[[5-(fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă**

Urmand procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-[1-(difluorometil)-3-hidroxi-propil]pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (46 mg, 0,10 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (22 mg, 0,05 mmol, randament 47%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,38 min, m/z 492,2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,14 min, m/z 492,2 [M+H]⁺

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,84 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,49-7,39 (m, 4H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,25 (dt, *J* = 55,5, 4,9 Hz, 1H), 4,84-4,66 (m, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,48-3,36 (m, 1H), 3,28-3,15 (m, 1H), 2,28-2,13 (m, 1H), 2,06-1,87 (m, 1H)

40 **Exemplul 194: 5-Amino-1-[2,2-dimetil-1-(trifluorometil)propil]-3-[4-[[5-(fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă**



45 **N-(2,2-Dimetilpropilidenamino)benzamidă**

Urmand procedeul general S, benzhidrazidă (300 mg, 2,20 mmol) și pivalaldehidă (0,40 mL, 3,31 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (407 mg, 1,99 mmol, randament 90%) ca solid alb.

UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,40 min, m/z 205,0 [M+H]⁺

50 **N'-[2,2-Dimetil-1-(trifluorometil)propil]benzohidrazidă**

Urmand procedeul general Y, N-(2,2-dimetilpropilidenamino)benzamidă (407 mg, 1,99 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (492 mg, 1,79 mmol, randament 90%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,74 min, m/z 275,0 [M+H]⁺

Clorhidrat [2,2-dimetil-1-(trifluorometil)propyl]hidrazină

Urmand procedeul general U, *N*-[2,2-dimetil-1-(trifluorometil)propil]benzohidrazidă (492 mg, 1,79 mmol) a dat compusul din titlu brut (371 mg, 1,79 mmol, randament cantitativ asumat) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 6,09-5,98 (m, 1H), 1,04 (s, 9H).

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-[2,2-dimetil-1-(trifluorometil)propil]pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (100 mg, 0,38 mmol) și clorhidrat de [2,2-dimetil-1-(trifluorometil)propil]hidrazină (118 mg, 0,57 mmol) au dat compusul din titlu brut (152 mg, 0,38 mmol, randament cantitativ asumat) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 2,16 min, *m/z* 403,0 [M+2]⁺

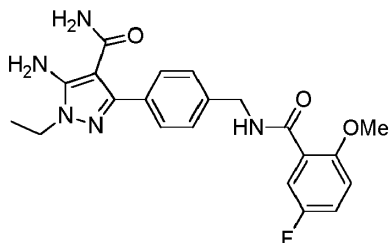
***N*-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-[2,2-dimetil-1-(trifluorometil)propil]pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă**

Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-[2,2-dimetil-1-(trifluorometil)propil]pirazol-4-carbonitril (168 mg, 0,42 mmol) și trifluoro-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil) amino]metil]borohidru de potasiu (243 mg, 0,84 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (208 mg, 0,41 mmol, randament 98%) ca rășină galbenă. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,90 min, *m/z* 504,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-[2,2-dimetil-1-(trifluorometil)propil]-3-[4-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, *N*-[[4-[5-amino-4-ciano-1-[2,2-dimetil-1-(trifluorometil)propil]pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (208 mg, 0,41 mmol) a dat, după purificare, (54 mg, 0,09 mmol, randament 22%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,77 min, *m/z* 522,2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 4,19 min, *m/z* 522,2 [M+H]⁺ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,84 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,5-7,4 (m, 4H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,76 (s, 2H), 5,03-4,94 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,11 (s, 9H).

Exemplul 195: 5-Amino-1-etil-3-[4-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-etil-pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (263 mg, 1,0 mmol) și oxalat de etilhidrazină (150 mg, 1,0 mmol) au dat compus din titlu (210 mg, 0,7 mmol, randament 72%) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,69 min, *m/z* 292,9 [M+2]⁺

***N*-[[4-(5-Amino-4-ciano-1-etil-pirazol-3-il)fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă**

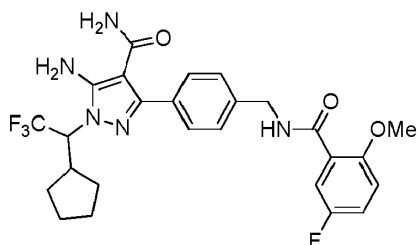
Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-etil-pirazol-4-carbonitril (0,21 g, 0,72 mmol), și trifluoro-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (1,04 g, 3,59 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,28 g, 0,71 mmol, randament 99%) ca un solid alburui. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,53 min, *m/z* 394,2 [M+H]⁺

5-Amino-1-etil-3-[4-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, *N*-[[4-(5-amino-4-ciano-1-etil-pirazol-3-il)fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (207 mg, 0,53 mmol) a dat, după purificare prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel eluând cu EtOAc 0-100% în heptan, urmată de purificare suplimentară prin cartuș SPE SCX eluând cu MeOH, compus din titlu (96 mg, 0,23 mmol, randament 44%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,34 min, *m/z* 412,2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,04 min, *m/z* 412,2 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,84 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 9,0, 3,2 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,2, 4,2 Hz, 1H), 6,32 (br s, 2H), 4,55 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,95 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Exemplul 196: 5-Amino-1-(1-ciclopentil-2,2,2-trifluoro-etil)-3-[4-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



N-[Ciclopentilmetilenamino]benzamidă

La o soluție de benzhidrazidă (300 mg, 2,20 mmol) în toluen (4,40 mL) s-a adăugat
5 ciclopentan carbaldehidă (0,25 mL, 3,31 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 110 °C timp de 16 h, răcit la RT și turnat în apă (20 mL). Prelucrarea a dat compusul din titlu brut (420 mg, 1,94 mmol, randament 88%) ca solid galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,42 min, m/z 217,0 [M+H]⁺

N'-(1-Ciclopentil-2,2,2-trifluoro-etil)benzohidrazidă

Urmand procedeul general Y, N-[ciclopentilmetilenamino]benzamidă (420 mg, 1,94 mmol) și trimetil(trifluorometil)silan (0,57 mL, 3,88 mmol) au dat N'-(1-ciclopentil-2,2,2-trifluoroetil)benzohidrazidă (556 mg, 1,94 mmol). UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,81 min, m/z 287,0 [M+H]⁺

Clorhidrat de (1-ciclopentil-2,2,2-trifluoro-etil)hidrazină

Urmand procedeul general U, N'-(1-Ciclopentil-2,2,2-trifluoro-etil)benzohidrazidă (1,94 mmol) a dat clorhidrat de (1-ciclopentil-2,2,2-trifluoro-etil)hidrazină (1,83 mmol) ca un solid alburiu. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 3,81-3,69 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 4H)

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(1-ciclopentil-2,2,2-trifluoro-etil)pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general H, 2-[(4-bromofenil)-metoxi-metilen]propandinitril (0,70 mmol) și clorhidrat de (1-ciclopentil-2,2,2-trifluoro-etil)hidrazină (0,84 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,12 mmol) ca ulei galben. UPLC (ES⁺, Acid scurt): 2,91 min, m/z 415,0 [M+2]⁺

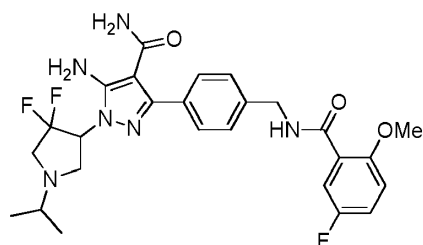
N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(1-ciclopentil-2,2,2-trifluoro-etil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

Urmand procedeul general K, trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru de potasiu (108 mg, 0,37 mmol) și 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(1-ciclopentil-2,2,2-trifluoro-etil)pirazol-4-carbonitril (91 mg, 0,22 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (112 mg, 0,22 mmol, randament 98%) ca un solid alburiu. LC-MS (ES⁺, Acid scurt): 5,58 min, m/z 516,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-(1-ciclopentil-2,2,2-trifluoro-etil)-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(1-ciclopentil-2,2,2-trifluoro-etil)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (112 mg, 0,22 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (18 mg, 0,03 mmol, 15%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,71 min, m/z 534,2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 4,17 min, m/z 534,2 [M+H]⁺
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,84 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,48-7,39 (m, 4H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 6,71 (s, 2H), 5,05-4,93 (m, 1H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,79-2,69 (m, 1H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,80-1,32 (m, 6H), 1,22-1,08 (m, 1H)

Exemplul 197: 5-Amino-1-(4,4-difluoro-1-izopropil-pirolidin-3-il)-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



4,4-Difluoro-1-izopropil-pirolidin-3-ol

Un amestec de 4,4-difluoropirolidin-3-ol (300 mg, 2,44 mmol), acetona (0,27 mL, 3,66 mmol) și acid acetic glacial (0,21 mL, 3,66 mmol) în THF (9,8 mL) a fost agitat timp de 30 min la RT. Apoi s-a adăugat diacetoxi(acetil)borohidru de sodiu (716 mg, 3,66 mmol) și masa de reacție a fost agitată timp de 3 ore la RT. Amestecul de reacție a fost diluat cu o soluție saturată de bicarbonat de sodiu și după prelucrare și purificare au dat compusul din titlu (178 mg, 1,08 mmol, randament 44%) ca ulei galben.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 4,25-4,18 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 3H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,59-2,49 (m, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(4,4-difluoro-1-izopropil-pirolidin-3-il)pirazol-4-carbonitril

O soluție de 4,4-difluoro-1-izopropil-pirolidin-3-ol (178 mg, 1,08 mmol) în DCM anhidru (20 mL) a fost răcită la -20 °C și purtată cu azot. S-a adăugat anhidridă trifluorometansulfonică (1 M în DCM, 2,69 mL, 2,69 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 40 min, înainte de a fi stins cu apă. Prelucrarea a dat trifluorometansulfonat de (4,4-difluoro-1-izopropil-pirolidin-3-il) brut (31,08 mmol) ca ulei roșu. Urmând procedeul general N, compusul brut și 5-amino-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-carbonitril (1,06 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,31 mmol) ca ulei galben pal. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,61 min, *m/z* 412,0 [M+2]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(4,4-difluoro-1-izopropil-pirolidin-3-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

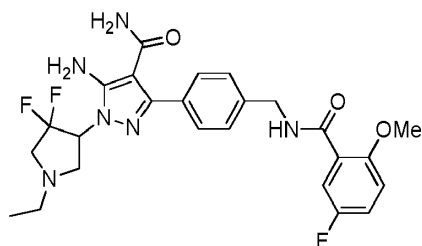
Urmând procedeul general K, trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil]amino]metil]borohidru de potasiu (155 mg, 0,54 mmol) și 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(4,4-difluoro-1-izopropil-pirolidin-3-il)pirazol-4-carbonitril (129 mg, 0,32 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (88 mg, 0,17 mmol, randament 54%) ca ulei galben. UPLC-MS (ES⁻, Acid scurt): 1,48 min, *m/z* 511,2 [M-H]⁻

5-Amino-1-(4,4-difluoro-1-izopropil-pirolidin-3-il)-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Urmând procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(4,4-difluoro-1-izopropil-pirolidin-3-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (88 mg, 0,17 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (35 mg, 0,07 mmol, 38%) ca un solid alburiu. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,30 min, *m/z* 531,3 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,83 min, *m/z* 531,4 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,86 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 4H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 6,62 (s, 2H), 5,21-5,14 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,1, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,26-3,17 (m, 2H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,62-2,57 (m, 1H), 2,53-2,40 (m, 1H), 1,06-1,03 (m, 6H)

Exemplul 198: 5-Amino-1-(1-etil-4,4-difluoro-pirolidin-3-il)-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil]amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



1-Etil-4,4-difluoro-pirolidin-3-ol

Un amestec de diclorhidrat de 4,4-difluoropirolidin-3-ol (1,02 mmol), acetaldehidă (1,53 mmol), acid acetic glacial (1,53 mmol) în THF (6,5 mL) a fost agitat timp de 1h la RT. Apoi s-a adăugat diacetoxi(acetil)borohidru de sodiu (1,53 mmol) și masa de reacție a fost agitată timp de 3 ore. Prelucrarea și purificarea au dat compusul din titlu (94 mg, 0,62 mmol, randament 61%) ca ulei galben. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 4,25-4,18 (m, 1H), 3,07-2,91 (m, 3H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,53 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,10 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)

Trifluorometansulfonat de (1-etil-4,4-difluoro-pirolidin-3-il)

O soluție de 1-etil-4,4-difluoro-pirolidin-3-ol (94 mg, 0,62 mmol) în DCM anhidru (20 mL), a fost răcită la -20 °C și purtată cu azot. Apoi s-a adăugat anhidridă trifluorometansulfonică (1 M în DCM, 1,55 mL, 1,55 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 40 min la aceeași temperatură. Prelucrarea a dat compusul din titlu brut (94 mg, 0,33 mmol, randament 53%) ca ulei roșu.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 5,08-5,03 (m, 1H), 3,25-3,21 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,52 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,04 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(1-etil-4,4-difluoro-pirolidin-3-il)pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general N, trifluorometansulfonat de (1-etil-4,4-difluoro-pirolidin-3-il) (93 mg, 0,33 mmol) și 5-amino-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-carbonitril (72 mg, 0,27 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (60 mg, 0,15 mmol, randament 55%) ca solid galben.

UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,52 min, m/z 398,0 [M+2]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(1-etil-4,4-difluoro-pirolidin-3-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

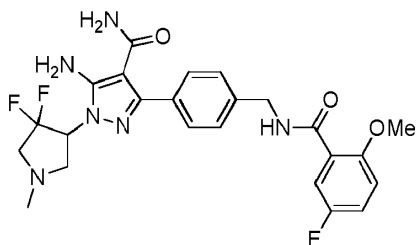
Urmand procedeul general K, trifluoro-[[[(5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil] borohidru de potasiu (74 mg, 0,26 mmol) și 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(1-etil-4,4-difluoro-pirolidin-3-il)pirazol-4-carbonitril (60 mg, 0,15 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (30 mg, 0,06 mmol, randament 39%) ca ulei incolor. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,42 min, 497,2 m/z [M-H]⁻

5-Amino-1-(1-etil-4,4-difluoro-pirolidin-3-il)-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(1-etil-4,4-difluoro-pirolidin-3-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (29 mg, 0,06 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (5 mg, 0,01 mmol, randament 16%) ca un solid alburui. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,26 min, m/z 517,2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,74 min, m/z 517,2 [M+H]⁺

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,86 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 4H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,19 (dd, 9,1, 4,2 Hz, 1H), 6,60 (s, 2H), 5,22-5,15 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,30-3,15 (m, 2H), 2,91-2,77 (m, 1H), 2,69-2,36 (m, 3H), 1,05 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Exemplul 199: 5-Amino-1-(4,4-difluoro-1-metil-pirolidin-3-il)-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxi-benzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

**4,4-Difluoro-1-metil-pirolidin-3-ol**

Paraformaldehidă (64 mg, 1,33 mmol) și hidroxid de sodiu (53 mg, 1,33 mmol) s-au suspendat în THF (12 mL) și s-au agitat timp de 20 min. Apoi s-au adăugat diclorhidrat de 4,4-difluoropirolidin-3-ol (520 mg, 2,65 mmol) și acid formic (0,25 mL, 6,63 mmol) și masa de reacție a fost încălzită la reflux timp de 2 ore. Amestecul a fost răcit la 0 °C, diluat cu NaOH (10 N, 1 mL) și extras cu dietil eter (×2). Straturile organice combinate au fost uscate pe o frită hidrofobă și concentrate sub presiune redusă pentru a da 4,4-difluoro-1-metilpirolidin-3-ol (269 mg, 1,96 mmol, randament 74%) ca ulei galben pal.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 4,27-4,17 (m, 1H), 3,05-3,01 (m, 1H), 3,00 -2,91 (m, 2H), 2,63-2,59 (m, 1H), 2,38 (s, 3H).

Trifluorometansulfonat de (4,4-difluoro-1-metil-pirolidin-3-il)

4,4-Difluoro-1-metil-pirolidin-3-ol (268 mg, 1,95 mmol) a fost dizolvat în DCM anhidru (20 mL) într-un balon cu 3-gături. Soluția a fost răcită la -20 °C și suflată cu azot (×3). S-a adăugat încet anhidridă trifluorometansulfonică (1 M în DCM, 4,87 mL, 4,87 mmol). Amestecul a fost agitat la -20- -10 °C timp de 40 min. Prelucrarea a dat compus din titlu (429 mg, 1,60 mmol, randament 81%) ca ulei roșu care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 5,07-5,02 (m, 1H), 3,19-3,15 (m, 1H), 3,03-2,88 (m, 2H), 2,80-2,77 (m, 1H), 2,34 (s, 3H)

5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(4,4-difluoro-1-metil-pirolidin-3-il)pirazol-4-carbonitril

Urmand procedeul general N, trifluorometansulfonat de (4,4-difluoro-1-metil-pirolidin-3-il) (235 mg, 0,87 mmol) și 5-amino-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-carbonitril (276 mg, 1,05 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (177 mg, 0,46 mmol, randament 53%) ca solid galben pal.

UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,49 min, m/z 383,8 [M+H]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(4,4-difluoro-1-metil-Ryrrolidin-3-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

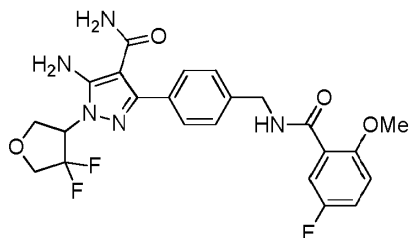
Urmand procedeul general K, trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru $\bar{r}$ de potasiu (228mg, 0,79 mmol) și 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(4,4-difluoro-1-metil-pirolidin-3-il)pirazol-4-carbonitril (177 mg, 0,46 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (0,06 mmol) ca ulei galben. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,41 min, m/z 485,2 [M+H]⁺

5-Amino-1-(4,4-difluoro-1-metil-pirolidin-3-il)-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil)aminolmetil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(4,4-difluoro-1-metil-pirolidin-3-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (31 mg, 0,06 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (6 mg, 0,01 mmol, randament 19%) ca un solid alburii. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,23 min, m/z 503,3 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 2,70 min, m/z 503,2 [M+H]⁺

¹H RMN (500 MHz, DMSO, d_6 , δ): 8,84 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 4H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 6,58 (br s, 2H), 5,21-5,17 (m, 1H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,34-3,15 (m, 2H), 2,91-2,73 (m, 1H), 2,61-2,42 (m, 1H), 2,36 (s, 3H)

Exemplul 200: 5-Amino-1-(4,4-difluorotetrahidrofuran-3-il)-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]fenil]pirazol-4-carboxamidă



5-Amino-3-(4-bromofenil)-1-(4,4-difluorotetrahidrofuran-3-il)pirazol-4-carbonitril

La o soluție de 4,4-difluorotetrahidrofuran-3-ol (215 mg, 1,73 mmol) și piridină (0,70 mL, 8,66 mmol) în DCM uscat (1 mL), la -15 °C sub azot, s-a adăugat în picătură o soluție de anhidridă trifluorometansulfonică în DCM (1 M, 4,30 mL, 4,30 mmol). Masa de reacție a fost agitată între -15 și -5 °C timp de 60 min, stinsă cu apă. Prelucrarea a dat 5-amino-3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-4-carbonitril. Materialul brut (90 mg, 0,34 mmol) și carbonat de cesiu (223 mg, 0,68 mmol) în DMF (3 mL) s-au încălzit la 90 °C timp de 16 h. Prelucrarea și purificarea au dat compusul din titlu (63 mg, 0,14 mmol, randament 40%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,83 min, m/z 369,0 [M]⁺

N-[[4-[5-Amino-4-ciano-1-(4,4-difluorotetrahidrofuran-3-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă

Urmand procedeul general K, 5-amino-3-(4-bromofenil)-1-(4,4-difluorotetrahidrofuran-3-il)pirazol-4-carbonitril (63 mg, 0,17 mmol) și trifluoro-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil)amino]metil]borohidru $\bar{r}$ de potasiu (94 mg, 0,33 mmol) au dat, după purificare, compusul din titlu (66 mg, 0,12 mmol, randament 68%) ca solid alb. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,67 min, m/z 471,1 [M+H]⁺

5-Amino-1-(4,4-difluorotetrahidrofuran-3-il)-3-[4-[[5-fluoro-2-metoxibenzoil)aminolmetil]fenil]pirazol-4-carboxamidă

Urmand procedeul general M, N-[[4-[5-amino-4-ciano-1-(4,4-difluorotetrahidrofuran-3-il)pirazol-3-il]fenil]metil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamidă (62 mg, 0,13 mmol) a dat, după purificare, compusul din titlu (25 mg, 0,05 mmol, randament 39%) ca solid galben deschis. UPLC-MS (ES⁺, Acid scurt): 1,50 min, m/z 490,2 [M+H]⁺ UPLC-MS (ES⁺, Acid lung): 3,39 min, m/z 490,2 [M+H]⁺

¹H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,84 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 9,2, 3,4 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 4H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 9,2, 4,3 Hz, 1H), 6,60 (brs, 2H), 5,37-5,30 (m, 1H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,47-4,41 (m, 2H), 4,16-4,10 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,90 (s, 3H).

Exemplul 201: Afinitate de legare a BTK^{WT}

Afinitatea de legare a BTK^{WT} a fiecărui compus testat a fost determinată utilizând o metodologie de transfer de energie cu rezonanță fluorescentă rezolvată în timp (TR-FRET). Kinază BTK^{WT} recombinantă, 2,5 nM, concentrații variabile de inhibitor, Anticorp Eu anti-His Lanthascreen™ 2 nM și Tracer Kinază 236 15 nM s-au incubat în 1X Tampon de Kinază Lanthascreen™ un timp de 5 ore. Kinaza BTK recombinantă și toate componentele Lanthascreen™ au fost cumpărate de la Invitrogen. Măsurătorile au fost efectuate într-un volum

de reacție de 30 μ L utilizând plăci de testare cu 96 de godeuri pe jumătate de arie. Semnalul TR-FRET a fost citit pe un cititor de placă cu o lungime de undă de excitație de 340 nm și lungimi de undă de detecție de 615 și 665 nm. Afinitatea de legare a fost determinată pentru fiecare compus prin măsurarea semnalului TR-FRET la diferite concentrații de compus și reprezentarea grafică a unităților de fluorescență relativă în raport cu concentrația inhibitorului pentru a estima IC_{50} din log[Inhibitor] vs răspuns folosind modelul Variable Slope în prisma Graphpad din software-ul Graphpad (SanDiego, Calif).

Rezultatele de afinitate de legare **BTK^{WT}** sunt prezentate mai jos în Tabelul 4. Tabelul 4 prezintă Afinitatea de legare a **BTK^{WT}**, așa cum s-a determinat prin testul descris mai sus, pentru compușii cu formula (II), clasificată pe baza valorii IC_{50} BTK a compusului ca „A“, „B“, „C“, „D“ și „E“. IC_{50} : $A \leq 10$ nM; 10 nM $< B \leq 100$ nM; 100 nM $< C \leq 1$ μ M; 1 μ M $< D \leq 10$ μ M; $E > 10$ μ M

Exemplul 202: Afinitate de legare a BTK^{C481S}

Afinitatea de legare a BTK^{C481S} a fiecărui compus testat a fost determinată utilizând o metodologie de transfer de energie cu rezonanță fluorescentă rezolvată în timp (TR-FRET). Kinază BTK^{C481S} recombinantă, 5 nM, concentrații variabile de inhibitor, Anticorp Eu anti-His LanthaScreen™ 2 nM și Tracer Kinază 236 30 nM s-au incubat în 1X Tampon de Kinază LanthaScreen™ un timp de 5 ore. Kinaza BTK^{C481S} recombinantă a fost cumpărată de la SignalChem și toate componentele LanthaScreen™ au fost cumpărate de la Invitrogen. Măsurătorile au fost efectuate într-un volum de reacție de 30 μ L utilizând plăci de testare cu 96 de godeuri pe jumătate de arie. Semnalul TR-FRET a fost citit pe un cititor de placă cu o lungime de undă de excitație de 340 nm și lungimi de undă de detecție de 615 și 665 nm. Afinitatea de legare a fost determinată pentru fiecare compus prin măsurarea semnalului TR-FRET la diferite concentrații de compus și reprezentarea grafică a unităților de fluorescență relativă în raport cu concentrația inhibitorului pentru a estima IC_{50} din log[Inhibitor] vs răspuns folosind modelul Variable Slope în prisma Graphpad din software-ul Graphpad (SanDiego, Calif).

Tabelul 4 prezintă Afinitatea de Legare BTK^{C481S}, așa cum s-a determinat prin testul descris mai sus, pentru compuși cu formula (II), clasificată pe baza valorii IC_{50} BTK a compusului ca „A“, „B“, „C“, „D“ și „E“. IC_{50} : $A \leq 10$ nM; 10 nM $< B \leq 100$ nM; 100 nM $< C \leq 1$ μ M; 1 μ M $< D \leq 10$ μ M; $E > 10$ μ M

Exemplul 203: Afinitate de legare a EGFR

Afinitatea de legare a EGFR a fost determinată utilizând o metodologie de transfer de energie cu rezonanță fluorescentă rezolvată în timp (TR-FRET). EGFR recombinant 2,5 nM, concentrații variabile de inhibitor, Anticorp Eu anti-GST LanthaScreen™ 2 nM și Tracer Kinază 199 3 nM s-au incubat în 1X Tampon de Kinază LanthaScreen™ un timp de 5 ore. EGFR recombinant și toate componentele LanthaScreen™ s-au cumpărat de la Invitrogen. Măsurătorile au fost efectuate într-un volum de reacție de 30 μ L utilizând plăci de testare cu 96 de godeuri pe jumătate de arie. Semnalul TR-FRET a fost citit pe un cititor de placă cu o lungime de undă de excitație de 340 nm și lungimi de undă de detecție de 615 și 665 nm. Afinitatea de legare a fost determinată pentru fiecare compus prin măsurarea semnalului TR-FRET la diferite concentrații de compus și reprezentarea grafică a unităților de fluorescență relativă în raport cu concentrația inhibitorului pentru a estima IC_{50} din log[Inhibitor] vs răspuns folosind modelul Variable Slope în prisma Graphpad din software-ul Graphpad (SanDiego, Calif).

Tabelul 4 prezintă Afinitatea de Legare a EGFR, așa cum s-a determinat prin testul descris mai sus, pentru compuși cu formula (II), clasificată pe baza valorii IC_{50} EGFR a compusului ca „A“, „B“, „C“, „D“ și „E“. IC_{50} : $A \leq 10$ nM; 10 nM $< B \leq 100$ nM; 100 nM $< C \leq 1$ μ M; 1 μ M $< D \leq 10$ μ M; $E > 10$ μ M

Exemplul 204: Activitate anti-proliferativă OCI-Ly10

Compușii au fost testați pentru efectele asupra creșterii celulelor DLBCL umane OCI-Ly10 care sunt dependente de semnalizarea NF κ B. Celulele OCI-Ly10 au fost crescute în suspensie în flacoane T225, centrifugate și re-suspendate în mediu conținând FBS2, 5%. Celulele au fost apoi placcate la $7,5 \times 10^3$ celule pe godeu în plăci cu 96 de godeuri în concentrații variabile de compus și incubate timp de 72 h la 37 °C. O placă suplimentară de celule pentru a fi utilizată ca citire în Ziua 0 a fost înșămânțată fără adăugare de compus, La fiecare godeu s-a adăugat Resazurin, s-a incubat timp de 5 ore și s-a măsurat fluorescența la 590 nm. După 72 h de tratament cu compus, s-a adăugat Resazurin în fiecare godeu al plăcilor tratate cu compus, s-a incubat timp de 5 ore și s-a măsurat fluorescența la 590 nm. IC_{50} a fost apoi calculată prin scăderea valorii medii din Ziua 0 din fiecare valoare a godeului din plăcile tratate, fiecare tratament a fost apoi calculat ca procent din controlul DMSO și procente au fost reprezentate grafic în funcție de concentrația inhibitorului pentru a estima IC_{50} din log[Inhibitor] vs răspuns utilizând modelul Variable Slope în prisma Graphpad din software-ul Graphpad (SanDiego, Calif).

Tabelul 4 prezintă activitatea anti-proliferativă OCI-Ly10, așa cum s-a determinat prin testul descris mai sus, pentru compuși cu formula (II), clasificată pe baza valorii IC_{50} OCI-Ly10 a compusului ca „A”, „B”, „C”, „D” și „E”. IC_{50} : $A \leq 10$ nM; 10 nM $< B \leq 100$ nM; 100 nM $< C \leq 1$ μ M; 1 μ M $< D \leq 10$ μ M; $E > 10$ μ M

5 Tabelul 4

Exemplu	Legarea BTK ^{WT} LanthaScreen	Legarea BTK ^{C481S} LanthaScreen	Legarea EGFR LanthaScreen	Test Proliferare OCI-Ly10 - FBS 20%
200	A	A	D	B
199	A	A	D	B
198	A	A	D	B
197	A	A	D	B
196	B	B	D	C
195	A	A	D	B
194	B	B	D	C
193	B	A	D	C
192	B	B	D	C
191	A	A	D	B
190	C	B	D	D
189	A	A	D	B
188	A	A	D	ND
186	A	A	D	B
184	B	A	E	A
183	A	A	D	C
182	B	A	D	C
181	A	A	D	B
180	A	A	D	B
179	A	A	D	B
178	B	A	D	B
177	A	A	D	B
176	A	A	D	B
175	B	B	D	C
174	A	A	D	B
173	A	A	D	B
172	A	A	D	C
171	B	A	D	C
170	B	A	D	C
169	A	A	D	B
168	B	A	D	B
167	A	A	D	B
166	B	A	D	B
165	B	A	D	B
164	A	A	D	B
163b	A	A	D	B
163a	A	A	D	A
162	A	A	D	B
161	B	A	E	C
160	B	A	D	C
159	A	A	E	B
158	B	B	E	C
157	A	A	E	B
156	A	A	E	B
155	A	A	D	B
154	A	A	E	B
153	B	A	E	C
152	B	B	E	C
151	A	A	D	C
150	A	A	D	B

Exemplu	Legarea BTK ^{WT} LanthaScreen	Legarea BTK ^{C481S} LanthaScreen	Legarea EGFR LanthaScreen	Test Proliferare OCI- Ly10 - FBS 20%
149	A	A	E	B
148	B	A	E	C
147	A	A	D	B
146	A	A	E	C
145	B	B	E	C
144	A	A	C	C
143	B	A	E	C
142	A	A	D	C
141	B	A	E	C
140	A	A	E	C
139	B	A	E	C
138	B	B	E	C
137	A	A	D	B
136	A	A	D	B
135	B	A	E	D
134	B	B	E	D
133	C	B	E	ND
132	C	B	E	ND
131	A	A	C	B
130	A	A	D	B
129	A	A	D	C
128	A	A	D	B
127	A	A	D	B
126	B	A	D	C
125	B	A	E	C
124	B	B	D	C
123	A	A	D	C
122	A	A	D	B
121	A	A	C	B
120	A	A	D	B
119	A	A	D	B
118	C	B	D	D
117	A	A	D	B
116	B	A	D	C
115	A	A	D	B
114	A	A	D	B
113	A	A	D	B
111	A	A	C	C
109	A	A	D	C
107	A	A	E	B
106	A	A	E	C
105	B	A	D	C
104	B	A	D	C
103	A	A	D	B
102	A	A	E	C
101	B	A	E	C
100	B	A	E	C
99	B	A	E	C
98	A	A	D	C
96	A	A	D	B
95	B	A	D	C
94	B	A	D	D
93	A	A	C	B
92	A	A	E	B
90	B	A	D	C

Exemplu	Legarea BTK ^{WT} LanthaScreen	Legarea BTK ^{C481S} LanthaScreen	Legarea EGFR LanthaScreen	Test Proliferare OCI- Ly10 - FBS 20%
89	B	B	D	D
88	A	A	C	A
86	A	A	C	C
85	A	A	C	B
84	B	A	D	D
83b	A	A	D	B
83a	A	A	D	C
82	B	B	D	D
81	A	A	C	B
80	A	A	C	B
79	C	C	D	D
77	A	A	C	B
76	A	A	C	B
75	A	A	C	C
74	A	A	C	D
71	A	A	C	B
70	A	A	C	B
68	A	A	C	B
67	C	ND	ND	ND
66	B	A	D	D
65	A	A	C	B
64	A	A	C	B
63	A	A	C	B
62	A	A	C	B
61	A	A	C	B
59	A	A	D	B
58	A	A	D	B
57b	A	A	C	C
57a	A	A	C	B
55	A	A	C	B
54	B	A	D	C
53	A	A	C	B
52	A	A	C	B
51	A	A	C	B
50	A	A	C	B
49	A	A	C	B
48	A	A	C	C
47	B	A	D	C
46	A	A	C	B
45	A	A	D	B
44	A	A	C	B
43	A	A	C	B
42	E	ND	E	ND
41	A	A	C	B
40	A	A	C	B
39	A	A	C	B
38	E	D	E	E
37	A	A	C	B
36	A	A	D	B
35	A	A	D	B
34b	A	A	D	B
34a	A	A	C	B
33	A	A	C	B
32	A	A	C	B
31	B	B	E	D

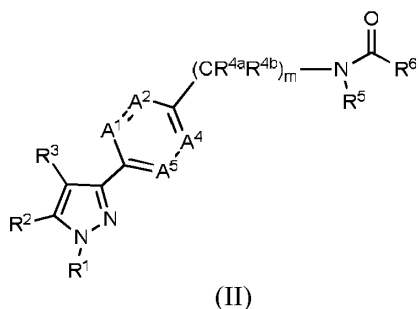
Exemplu	Legarea BTK ^{WT} LanthaScreen	Legarea BTK ^{C481S} LanthaScreen	Legarea EGFR LanthaScreen	Test Proliferare OCI- Ly10 - FBS 20%
30	B	B	E	C
29	A	A	D	C
28	A	A	C	B
27	A	A	C	B
26	A	A	B	A
25	B	A	D	E
24	B	B	D	C
23	A	A	C	B
22	A	A	D	B
21	A	A	C	C
20	A	A	C	B
19	A	A	C	B
18	A	A	C	A
18	A	A	C	B
17	A	A	C	B
16	B	A	D	C
15	A	A	D	B
14	B	B	D	C
13	A	A	D	C
12	C	C	E	D
10	B	B	D	C
9	B	B	D	C
8	C	B	E	C
7	C	B	E	C
6	B	A	E	C
5	A	A	C	B
4	A	A	C	A
3	A	A	C	B
2	A	A	ND	C
1	A	A	C	A

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2014/068527
- WO-A1-2014/082598
- WO-A1-2015/140566
- WO-A1-2015/189620
- WO-A2-2015/048662
- CN-A- 105 085 474
- US-A1- 2011 144 068
- US-B1- 7 718 662

(57) Revendicări:

1. Un compus conform formulei (II) sau săruri acceptabile farmaceutice ale acestuia:



în care

0, 1 sau 2 dintre A^1 , A^2 , A^4 și A^5 sunt selectați în mod independent dintre N și restul sunt CR^7 ;

R^1 reprezintă o grupare selectată dintre: alchil C_{1-8} , haloalchil C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , alchil C_{2-8} eter, $-C(O)R^A$, grupare carbociclică C_{3-10} , grupare heterociclică cu 3 până la 10 membri, alchil C_{1-8} substituit cu grupare carbociclică C_{3-10} , și alchil C_{1-8} substituit cu grupare heterociclică cu 3 până la 10 membri, în care fiecare din grupările menționate anterior sunt nesubstituie sau substituie cu 1 până la 5 substituenți selectați în mod independent dintre: halo, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alchil C_{2-4} eter, $-OR^A$, $-NR^A R^B$, $=O$, $-OC(O)R^A$, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^A$, $-NR^A C(O)R^B$, $-C(O)NR^A R^B$, $-NR^A S(O)_2 R^B$, $-S(O)_2 NR^A R^B$, benzoil, un heterocicloaril cu 5 sau 6 membri, un inel heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri, alchil C_{1-4} substituit cu $-OR^A$ și alcoxi C_{1-4} substituit cu $-OR^A$, sau un singur atom din R^1 este substituit de două ori astfel încât formează un inel heterocicloalchil sau cicloalchil cu 3 până la 6 membri;

R^2 este NH_2 ;

R^3 este $-C(O)NH_2$;

R^{4a} și R^{4b} sunt H;

R^5 este H sau alchil C_{1-4} ;

R^6 este o grupare selectată dintre un: fenil sau un inel heteroaril cu 5 sau 6 membri substituie sau nesubstituie, în care, când este substituit, R^6 conține de la 1 până la 5 substituenți selectați în mod independent la fiecare apariție dintre: halo, $-OR^I$, $-NR^I R^J$, $-CN$, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , și alchil C_{1-6} substituit cu $-OR^I$;

R^7 este selectat dintre: H, halo, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , și alchil C_{1-6} substituit cu $-OR^H$;

m este 1;

R^A și R^B sunt, la fiecare apariție, selectați în mod independent dintre: H, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , fenil, benzil, sau alchil C_{1-4} substituit cu $-OR^H$;

R^I , și R^J sunt în mod independent la fiecare apariție selectați dintre: H, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} și alchil C_{1-4} substituit cu $-OR^H$; și

R^H este selectat dintre H sau alchil C_{1-4} .

2. Compusul conform revendicării 1, în care A^2 , A^4 și A^5 sunt CH și A^1 este CR^7 și R^7 este selectat dintre H, fluoro, metil, metoxi, sau $-CH_2OH$.

3. Compusul din revendicarea 1, în care R^6 este o grupare selectată dintre un: fenil sau inel heteroaril cu 6 membri, substituiți opțional, în care R^6 este substituit cu 1 sau 2 grupări selectate în mod independent dintre: metil, fluoro sau metoxi.

4. Compusul din oricare revendicare precedentă, în care R^6 este 2-metoxifen-1-il sau 5-fluoro-2-metoxifen-1-il.

5. Compusul din oricare revendicare precedentă, în care R^5 este H.

6. Compusul din oricare revendicare precedentă, în care R^1 reprezintă o grupare selectată dintre: alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchil C_{2-6} eter, $-C(O)R^A$, cicloalchil C_{3-10} , aril C_{6-10} , heterocicloalchil cu 3 până la 10 membri, heteroaril cu 3 până la 10 membri, alchil C_{1-6} substituit cu cicloalchil C_{3-10} , alchil C_{1-6} substituit cu aril C_{6-10} , alchil C_{1-6} substituit cu heterocicloalchil cu 3 până la 10 membri, și alchil C_{1-6} substituit cu heteroaril cu 3 până la 10 membri, în care fiecare din grupările menționate anterior sunt nesubstituite sau substituite cu 1 până la 5 substituenți selectați dintre: halo, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alchil C_{2-4} eter, $-OR^A$, $=O$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^A R^B$, heteroaril cu 5 sau 6 membri, un inel heterocicloalchil cu 3 până la 6 membri, alchil C_{1-4} substituit cu $-OR^A$, alcoxi C_{1-4} substituit cu $-OR^A$ sau un singur atom din R^1 este substituit de două ori astfel încât formează un inel heterocicloalchil sau cicloalchil cu 3 până la 6 membri.

7. Compusul din oricare revendicare precedentă, în care R^A este selectat dintre: H, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , benzil sau alchil C_{1-4} substituit cu $-OR^H$.

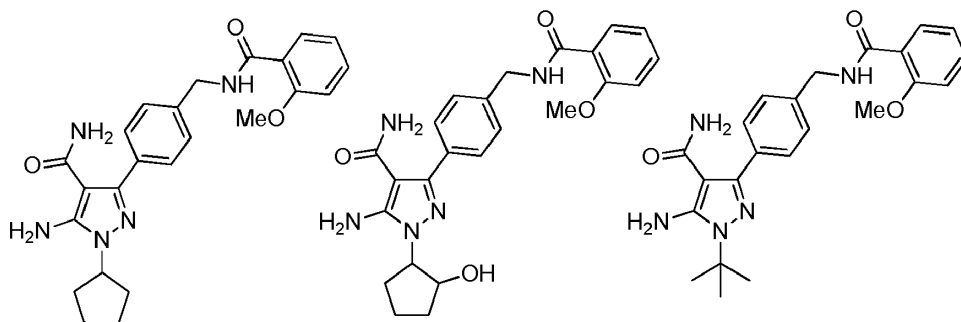
8. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 5, în care R^1 este selectat dintre: metil, etil, *izo*-propil, *terț*-hexil, *terț*-butil, trifluoroetil, propil eter, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, indanil, biciclo[3.1.0]hexil, oxetan, tetrahidropirani, fenil, piridil substituiți sau nesubstituiți, alchil C_{1-8} substituit cu oxetan, alchil C_{1-8} substituit cu morfolină, alchil C_{1-8} substituit cu tetrazol, alchil C_{1-8} substituit cu piperidină, și alchil C_{1-8} substituit cu ciclohexil,

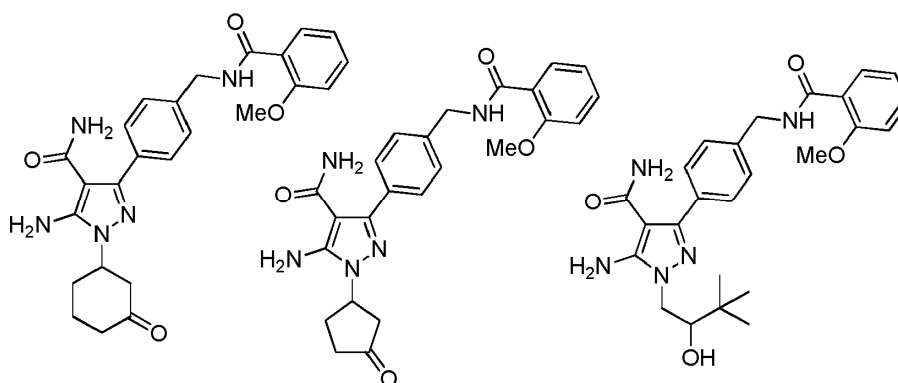
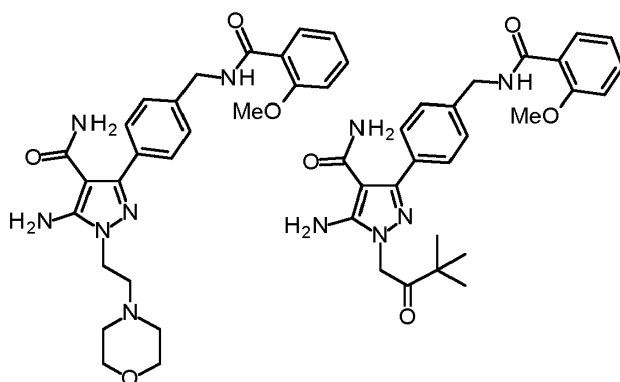
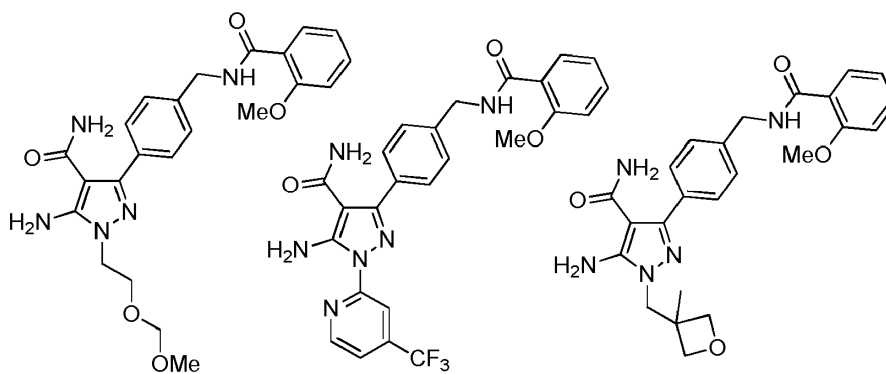
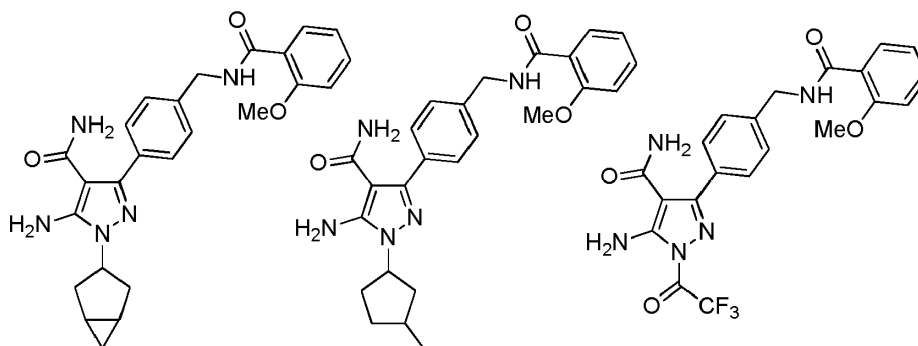
în care R^1 este substituit cu 1 până la 5 substituenți selectați dintre: $-OH$, $=O$, $-OMe$, metil, CF_3 , Cl, F, $-OBn$, sau $-CO_2Et$.

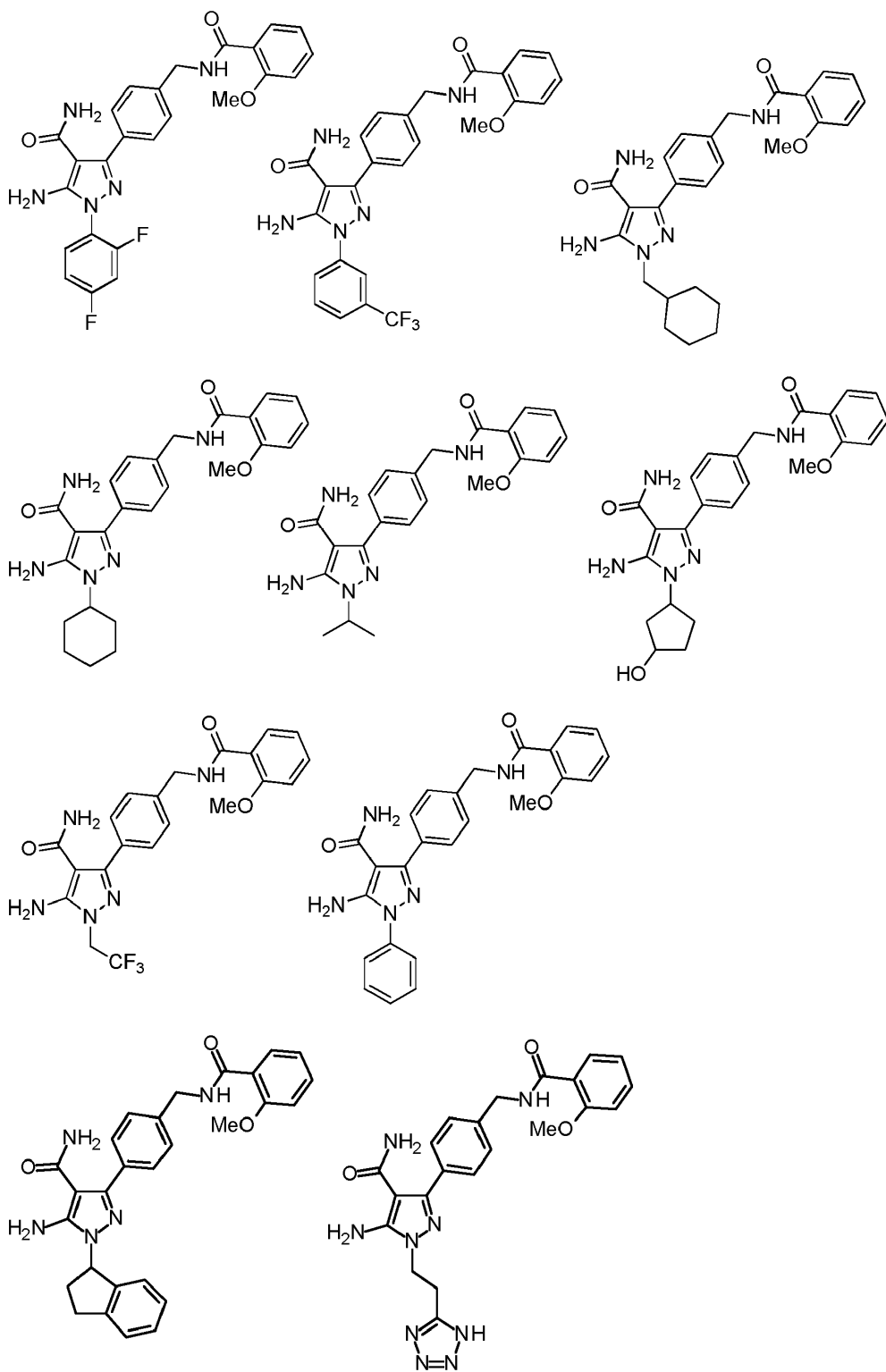
9. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 5, în care R^1 este selectat dintre: metil, etil, *izo*-propil, *terț*-hexil, *terț*-butil, trifluoroetil substituiți sau nesubstituiți, în care R^1 este substituit cu 1 până la 5 substituenți selectați dintre: $-OH$, $=O$, $-OMe$, metil, CF_3 , Cl, F, $-OBn$, sau $-CO_2Et$.

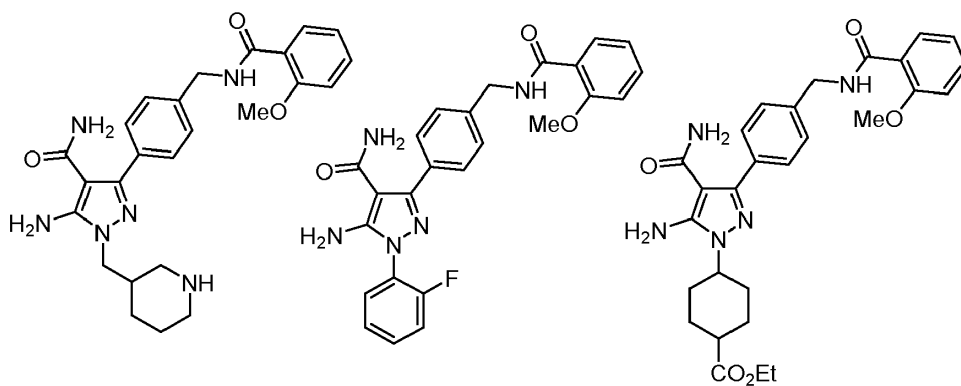
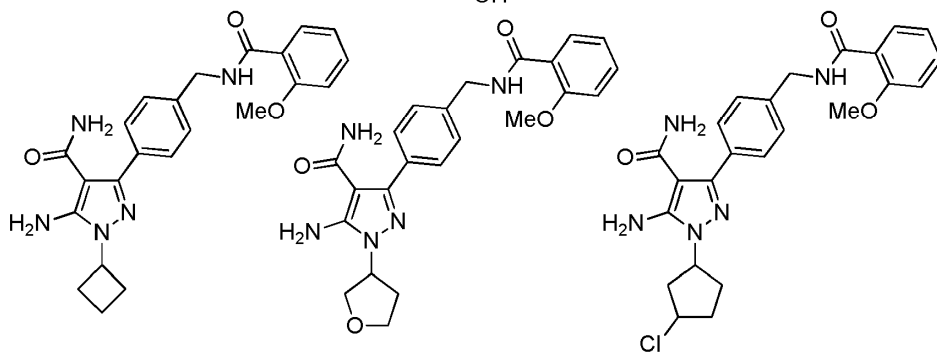
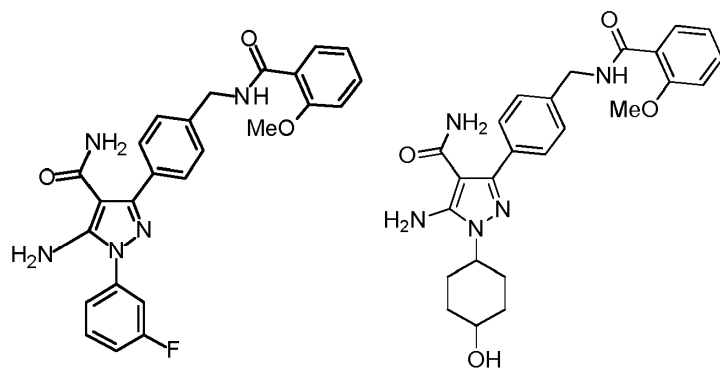
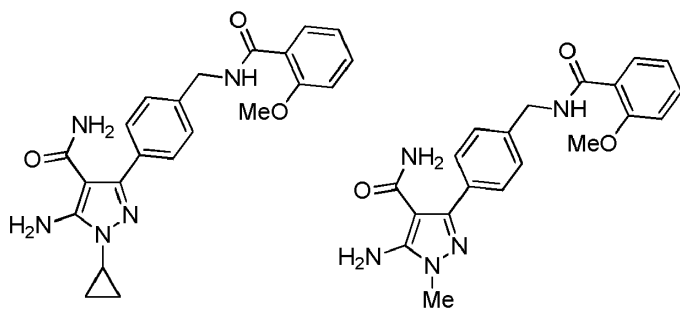
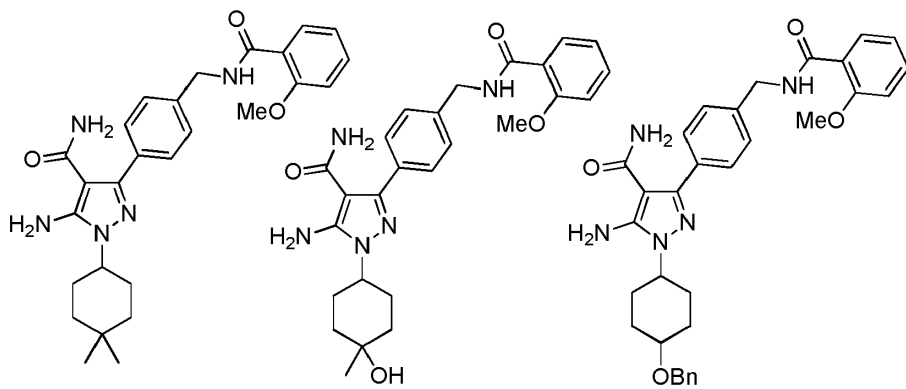
10. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 5, în care R^1 este selectat dintre: ciclohexil, fenil, ciclobutil, ciclopentil, biciclo[3.1.0]hexil, piperidinil, pirolidinil, tetrahidropirani, tetrahidrofuranil, difluoroizopropil, trifluoroizopropil, (ciclopropil)etil, sau (tetrahidropirani)etil, substituiți sau nesubstituiți.

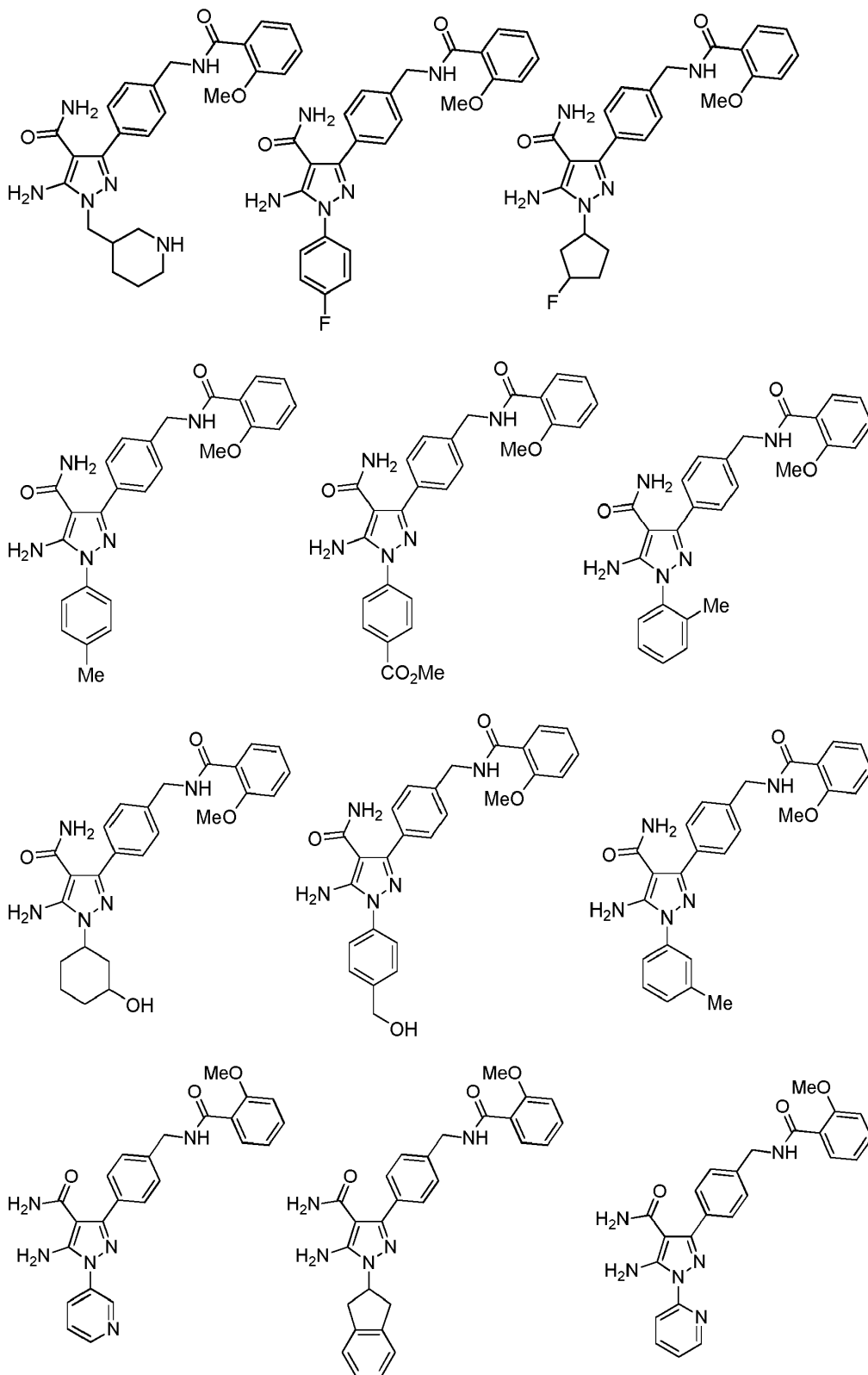
11. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este selectat din grupul constând din:

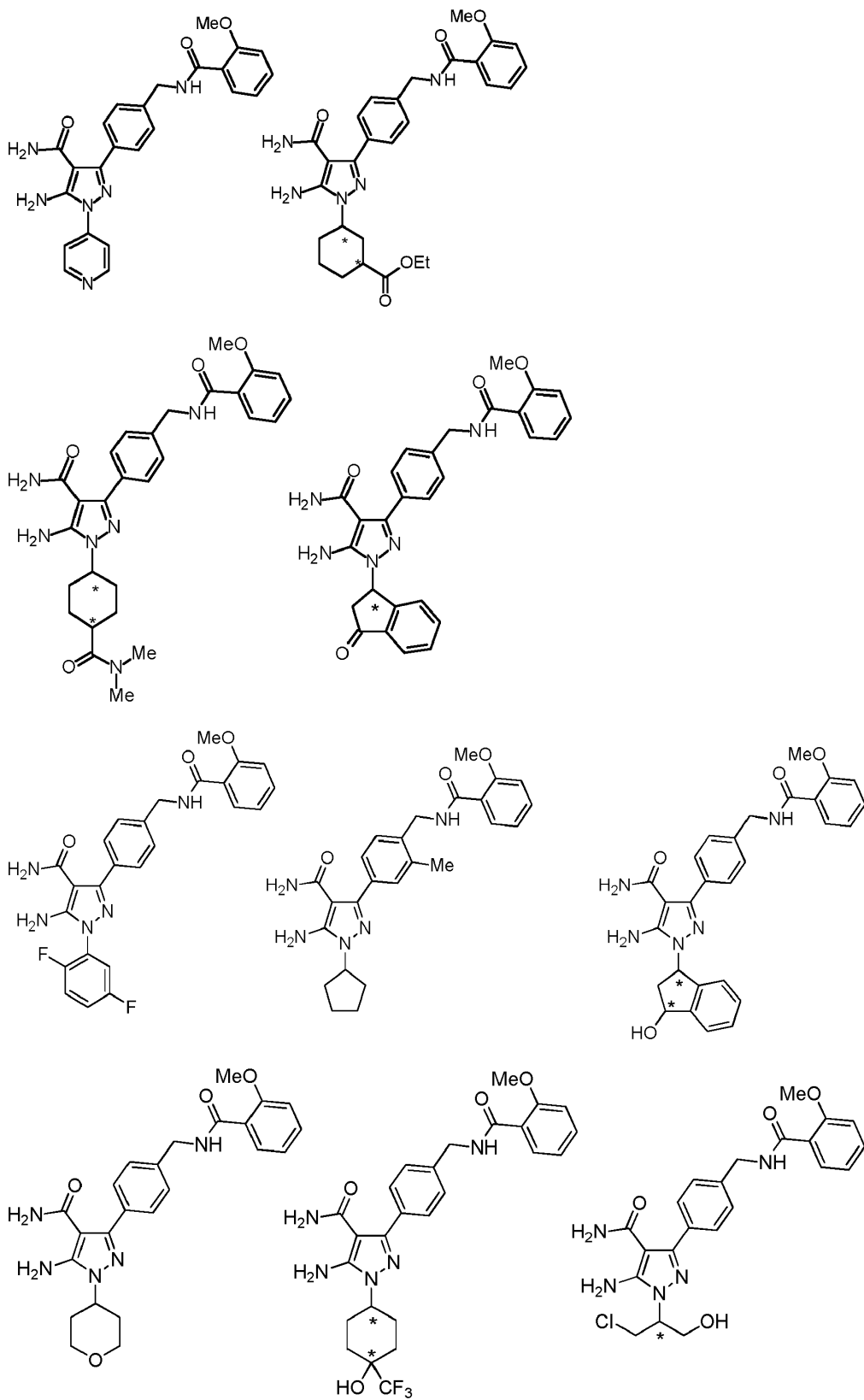


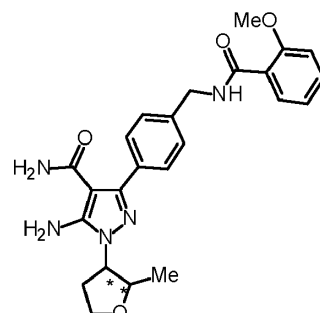
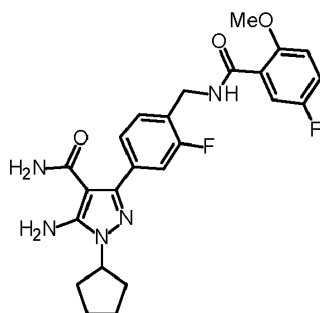
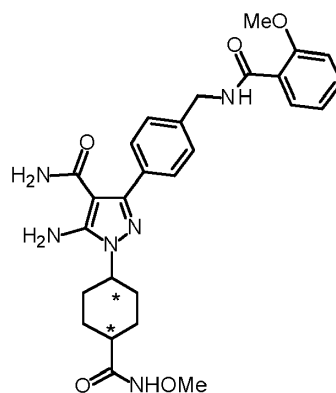
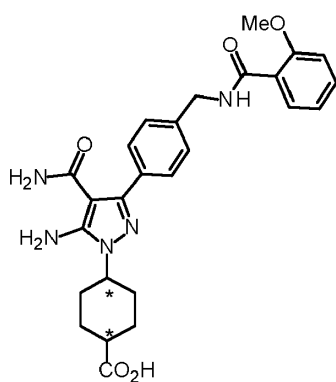
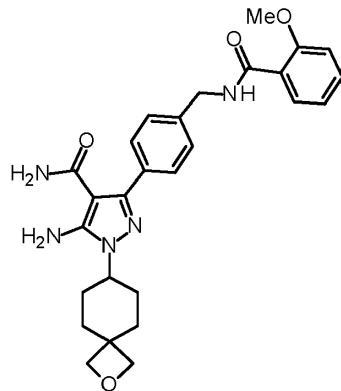
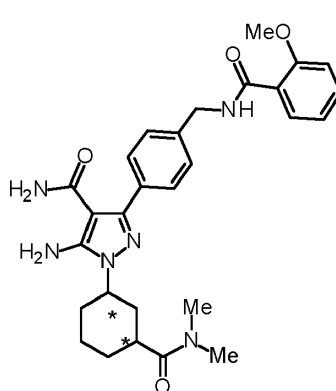
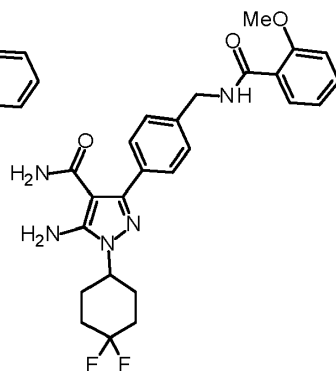
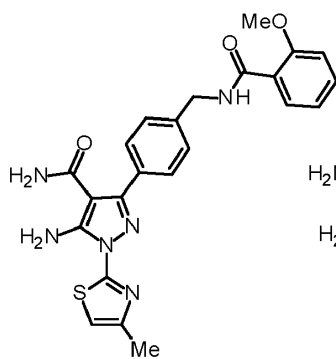


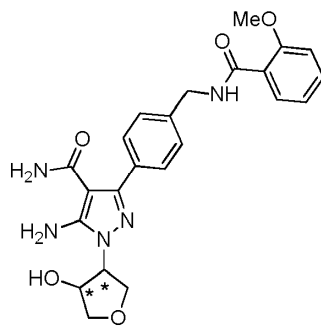
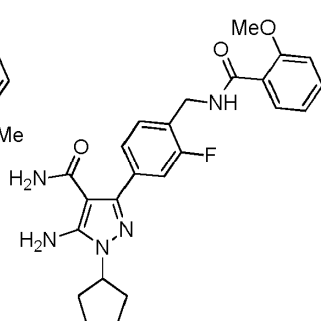
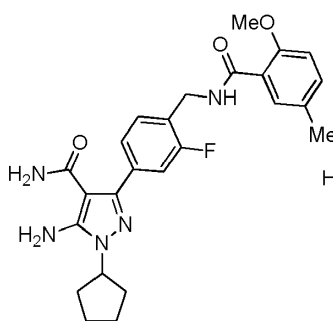
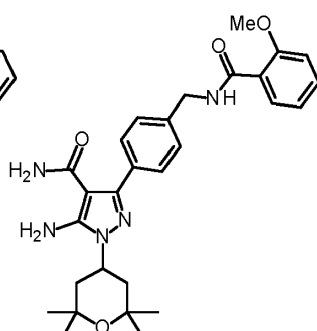
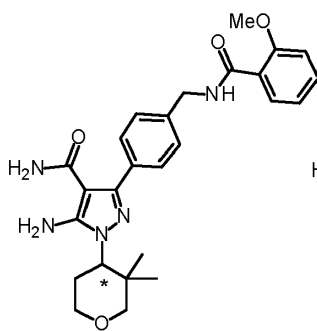
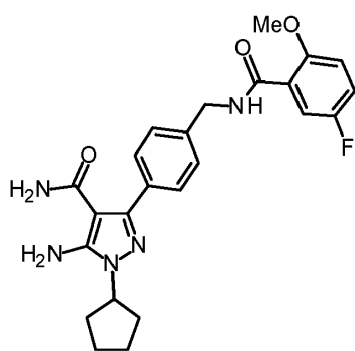
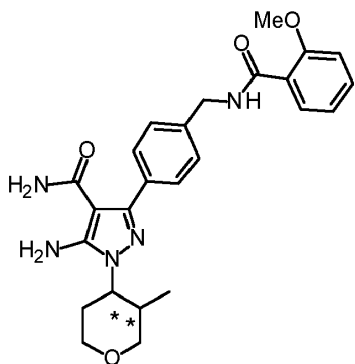
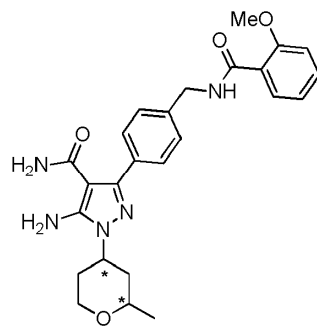
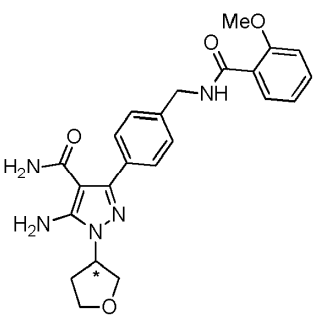
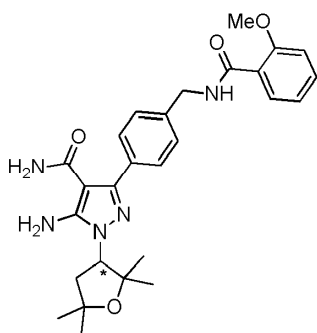
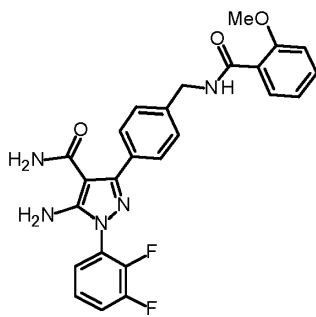
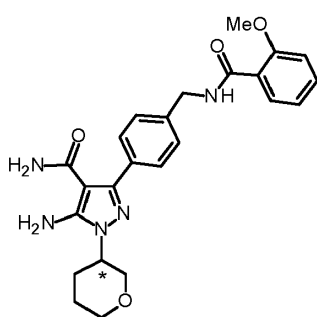


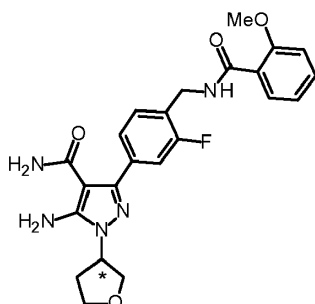
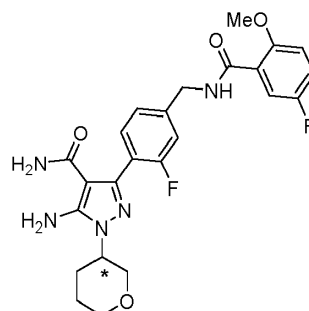
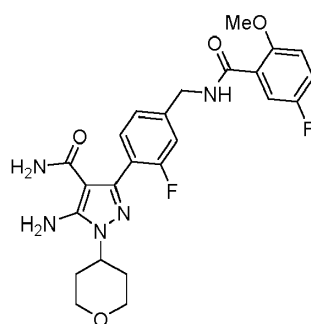
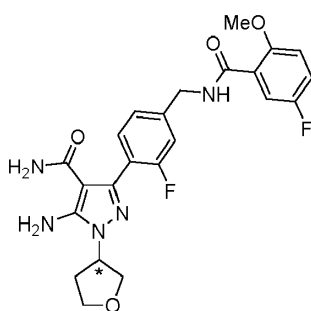
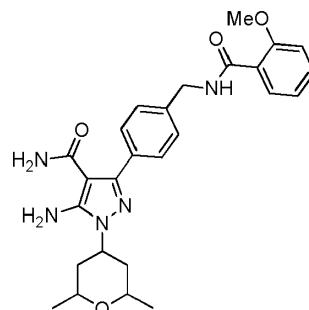
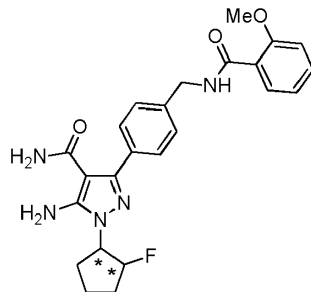
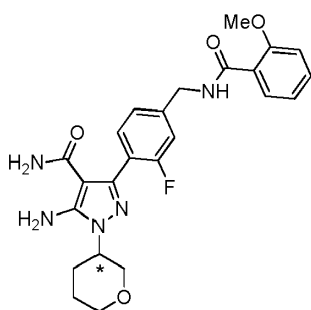
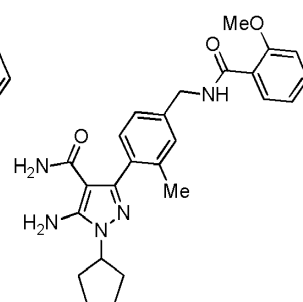
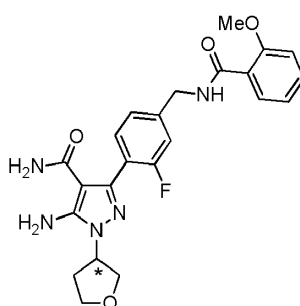
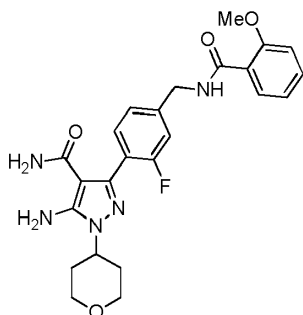
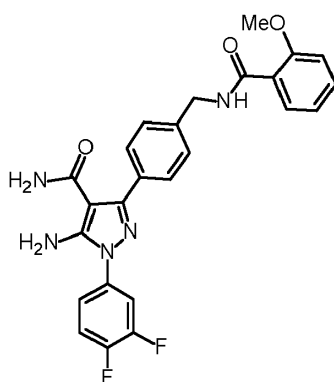
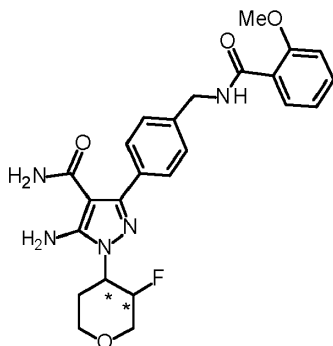


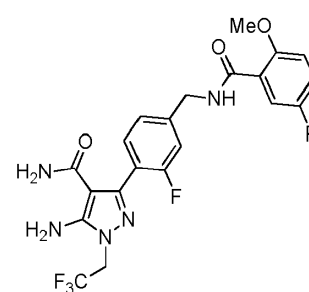
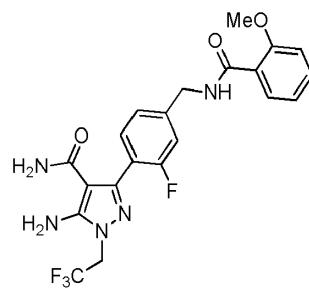
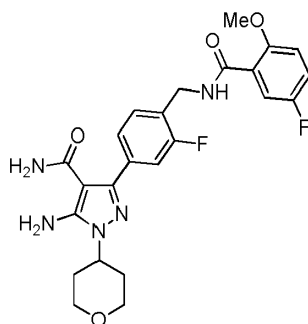
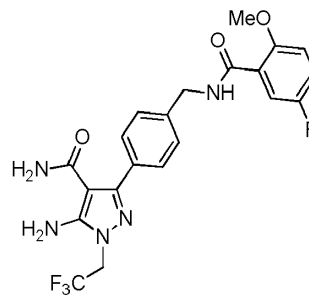
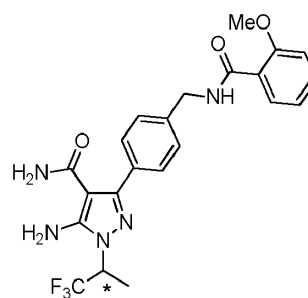
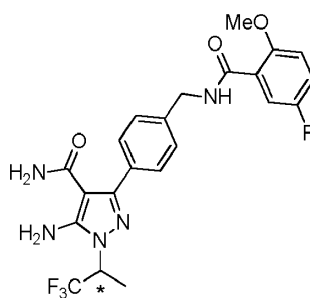
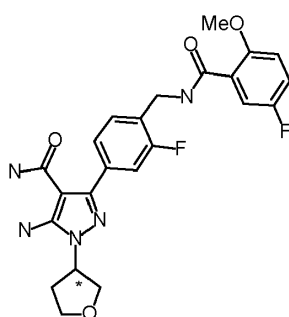
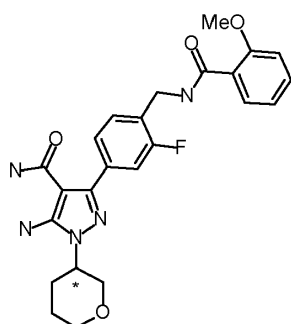
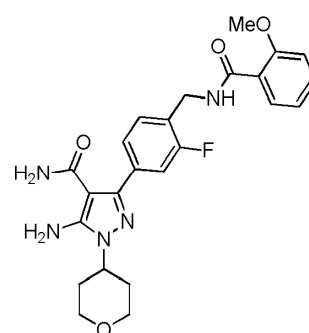
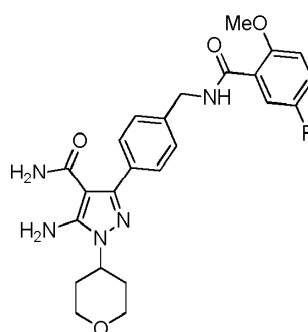
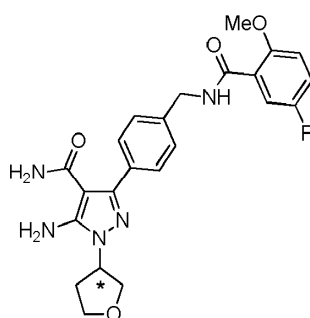
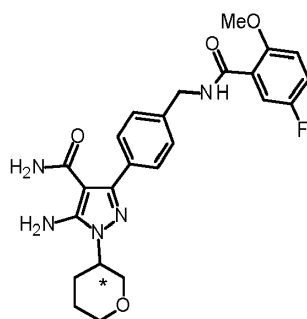
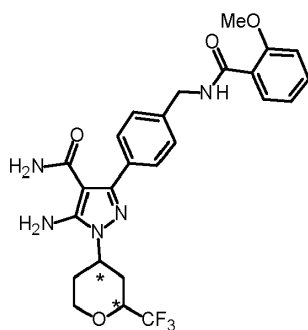


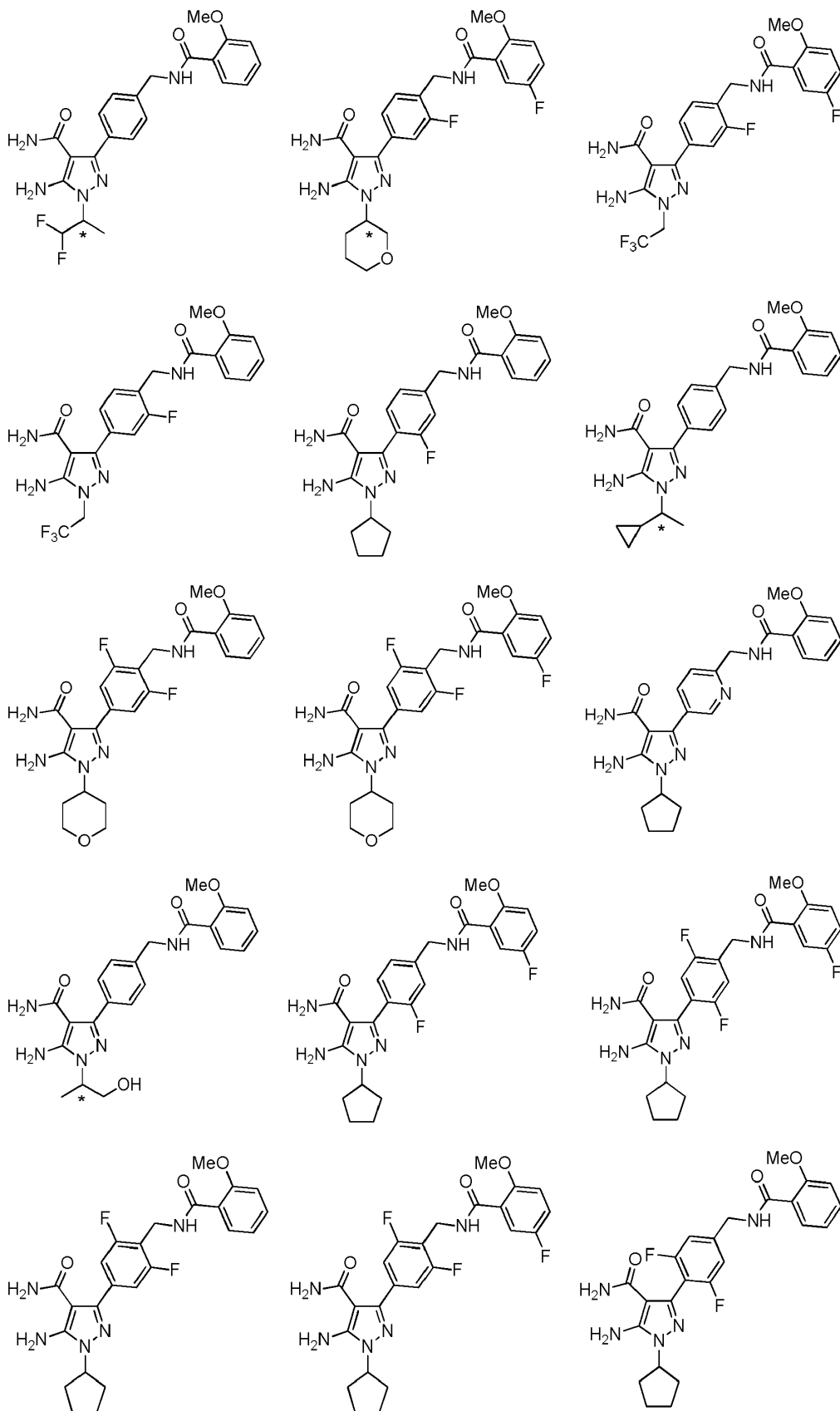


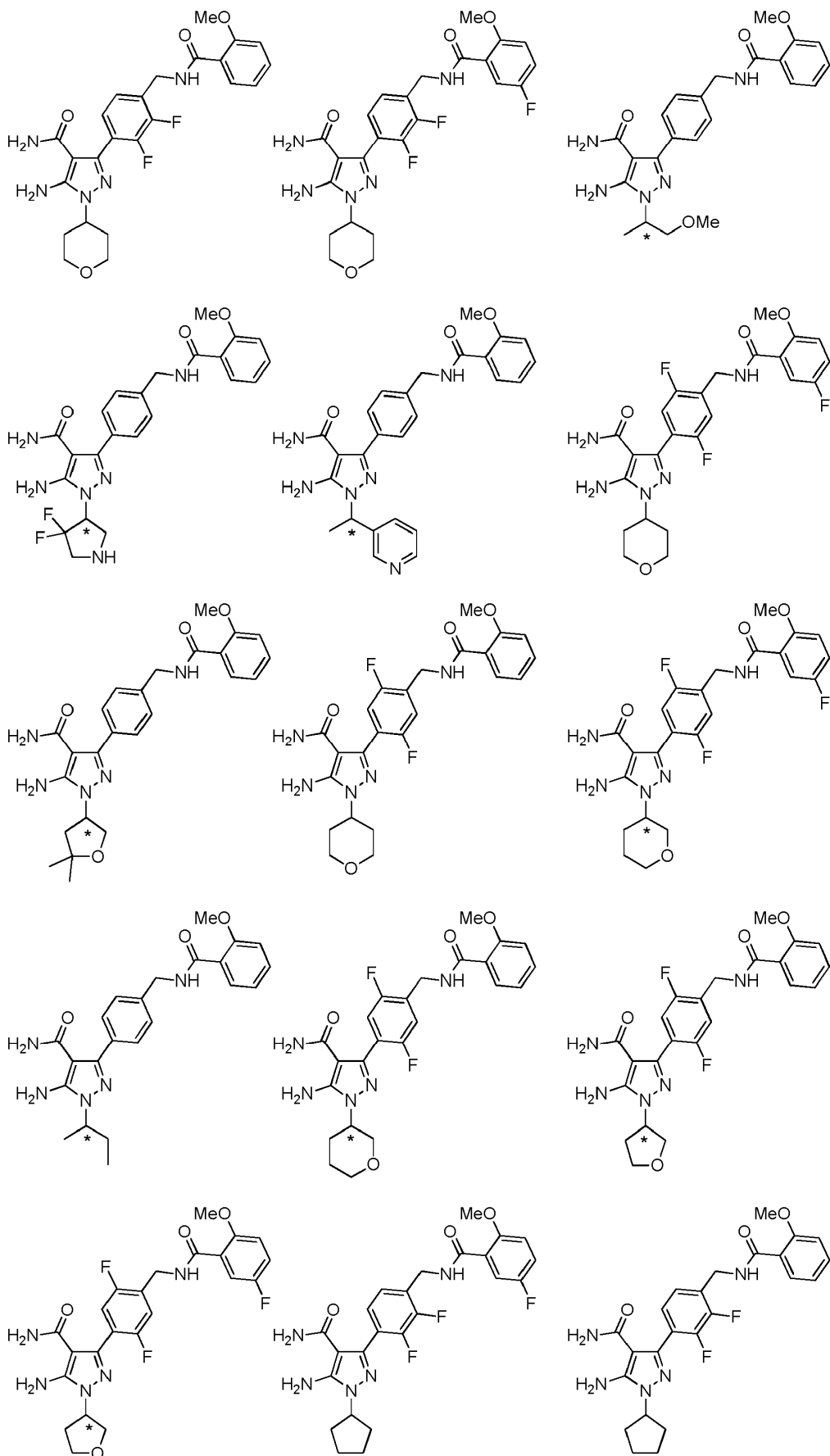


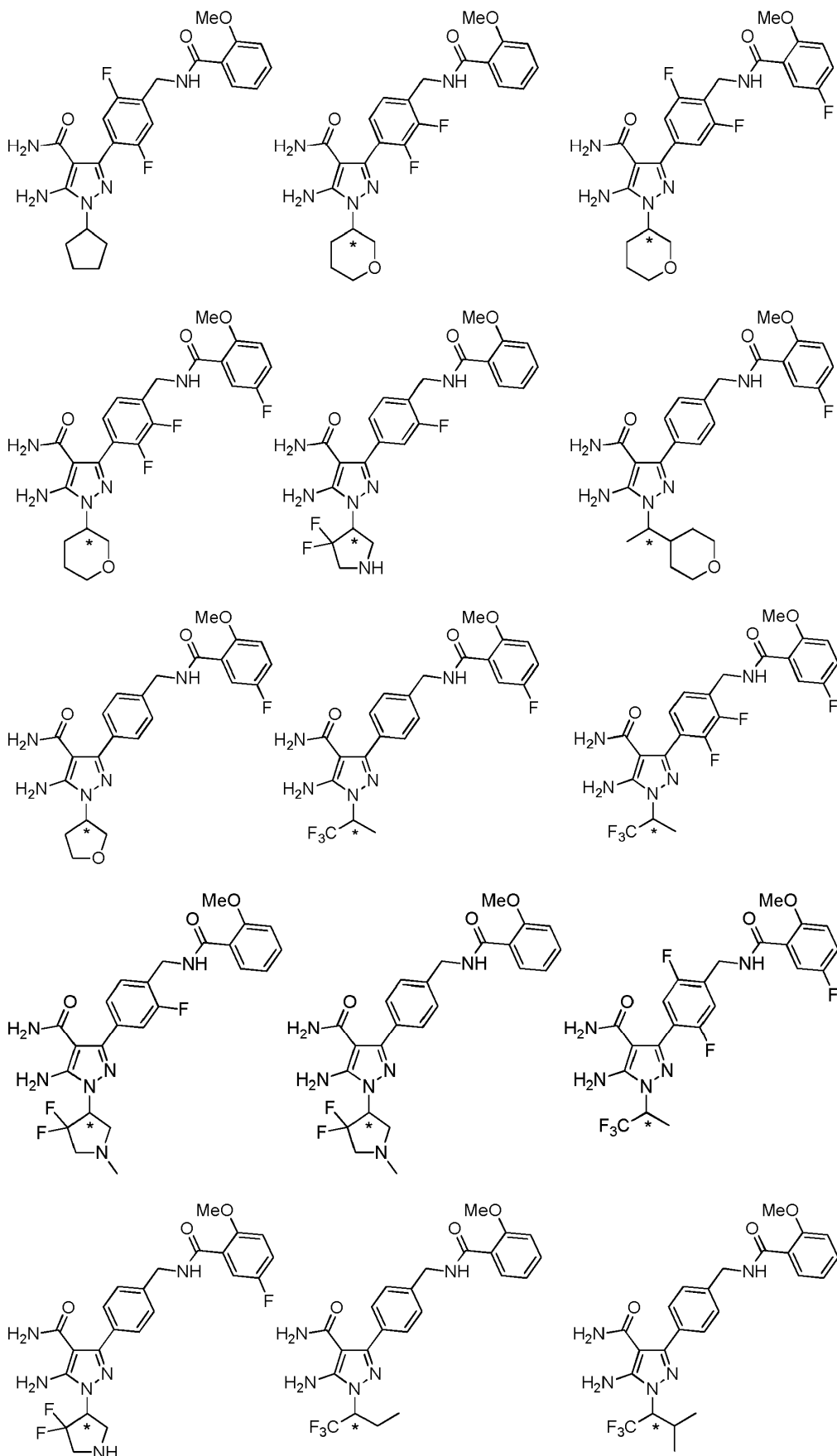


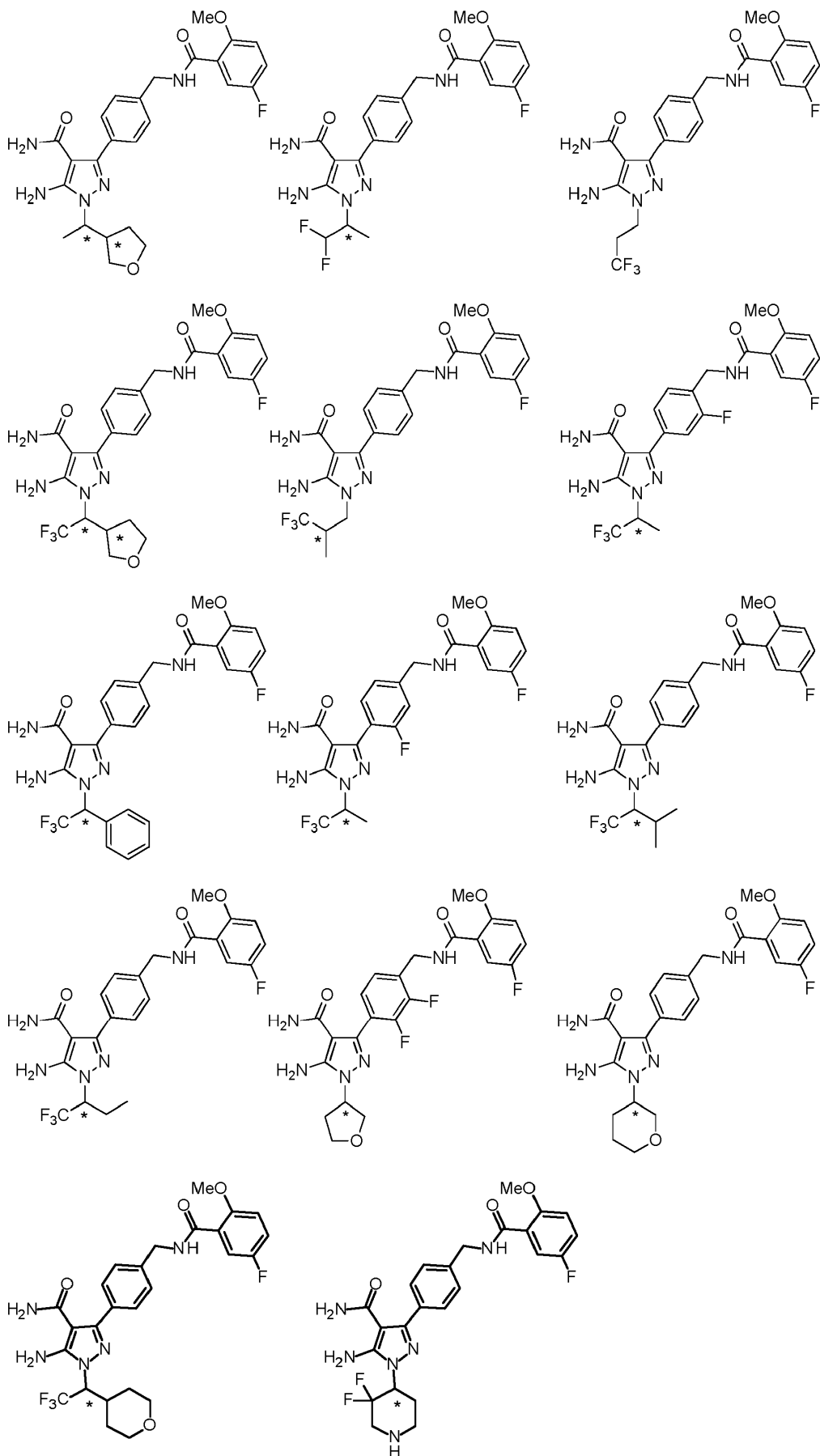


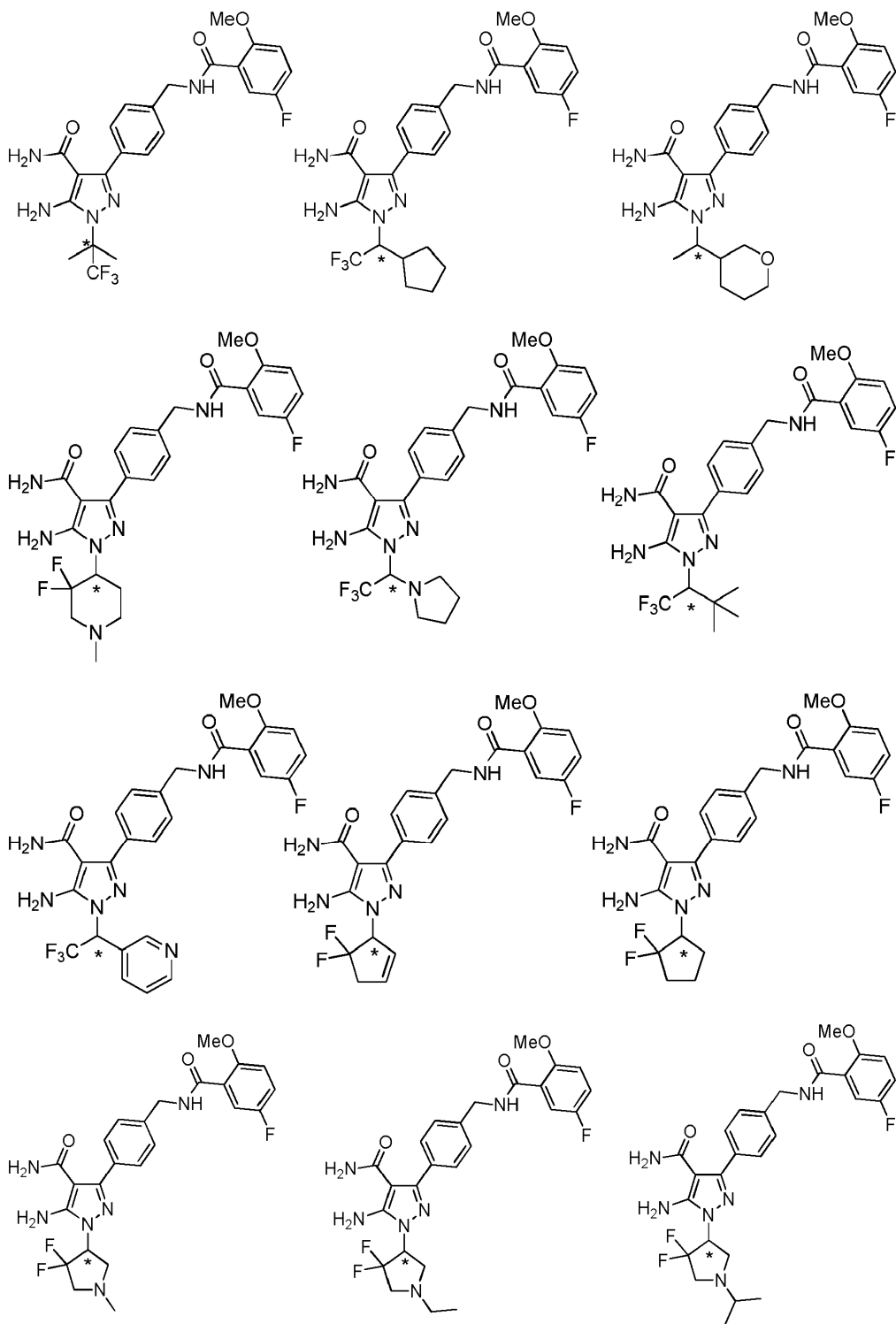


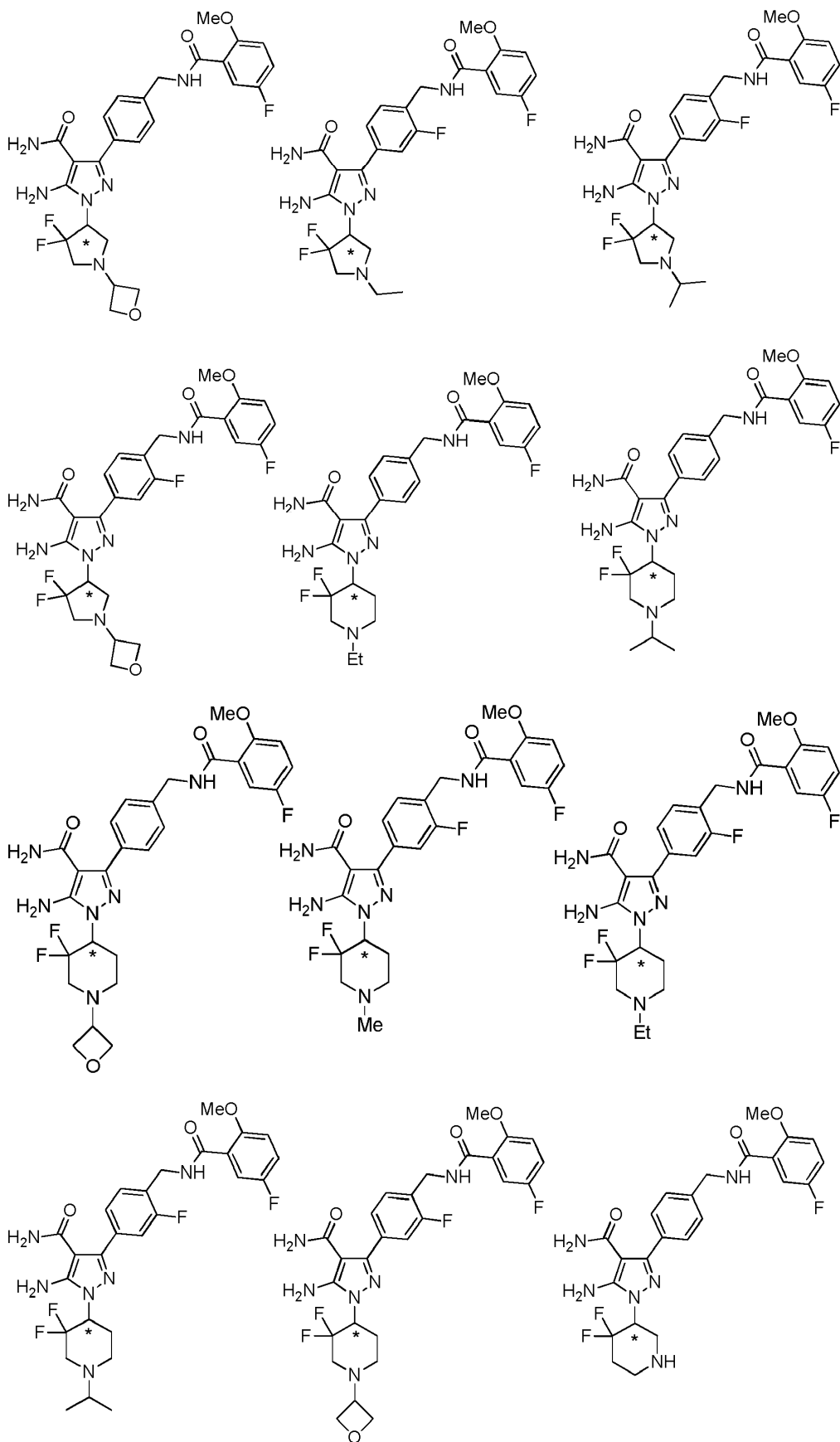


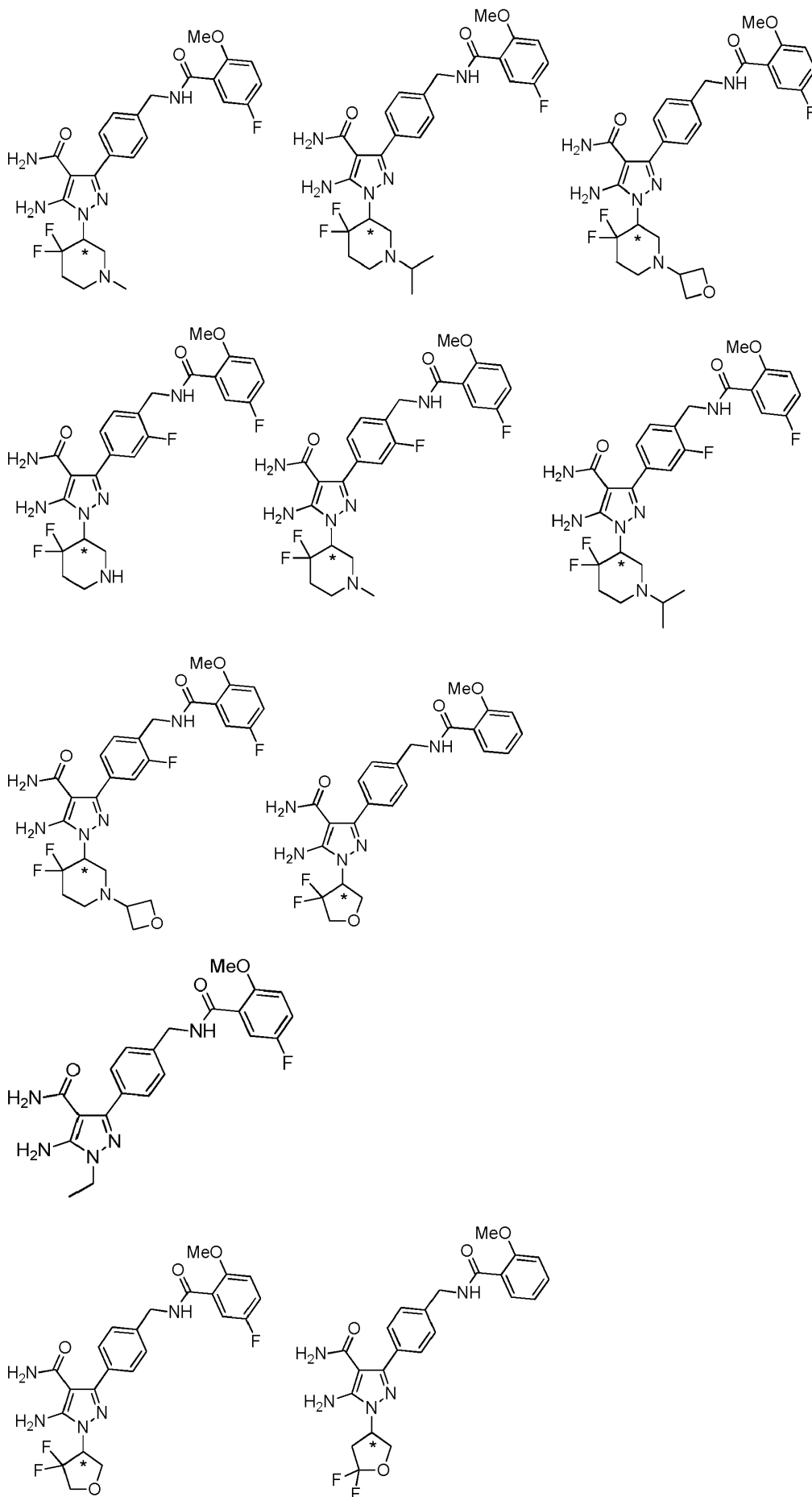


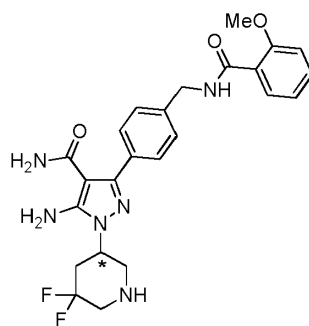


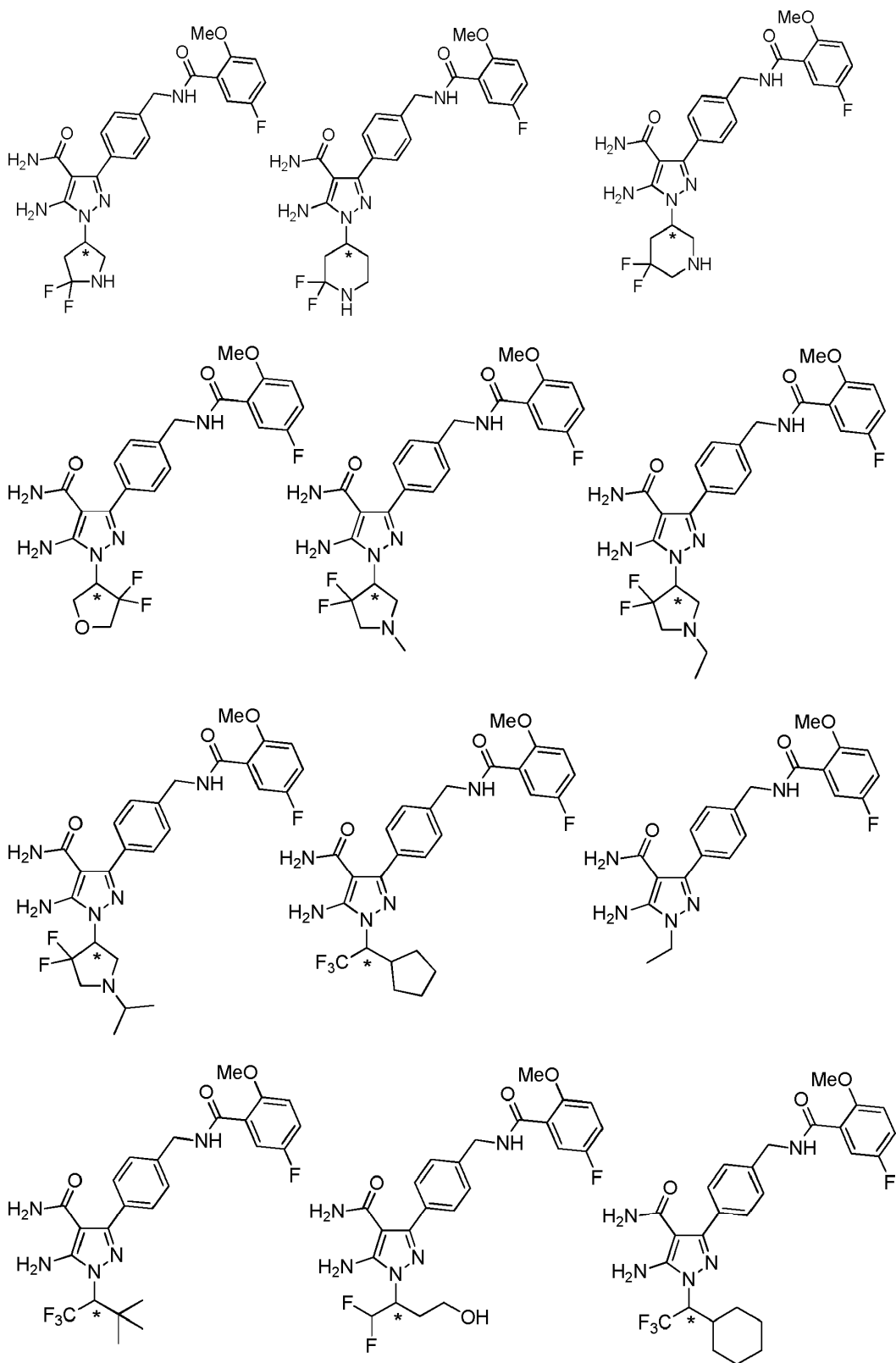


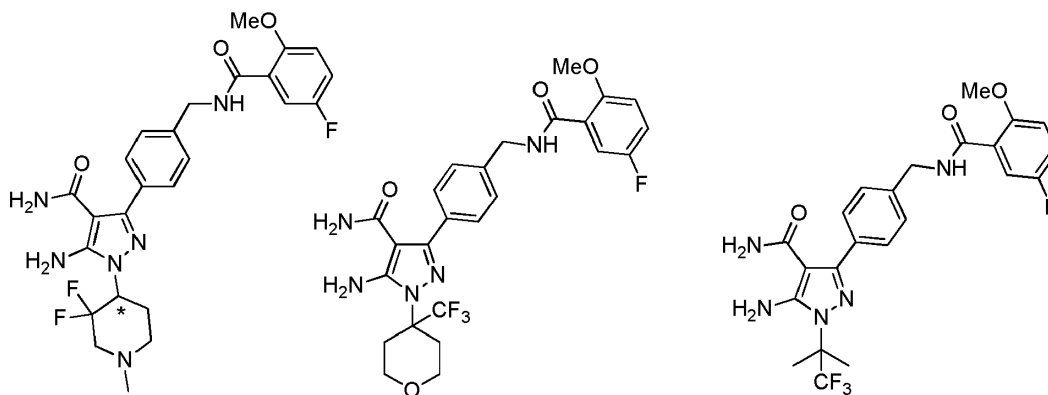






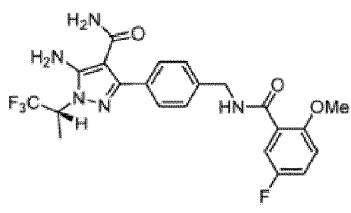






sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

12. Un compus conform revendicării 1 în care compusul este:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

13. Un compus conform revendicării 1 în care compusul este:

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

14. Un compus din oricare revendicare precedentă pentru utilizare ca medicament.

15. Un compus conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 13 pentru utilizare în tratamentul unei afecțiuni care este modulată de către BTK, în care afecțiunea modulată de către BTK este selectată din grupul constând din: cancer, limfom, leucemie, boli autoimune, tulburări inflamatorii, afecțiuni heteroimune, sau fibroză.

16. Un compus pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 15, în care afecțiunea modulată de către BTK este selectată dintre: malignitate a celulelor B, limfom cu celule B, limfom difuz cu celule B mari, leucemie limfocitară cronică, limfom non-Hodgkin, ABC-DLBCL, limfom cu celule de manta, limfom folicular, leucemie cu celule păroase, limfom non-Hodgkin cu celule B, macroglobulinemie Waldenstrom, mielom multiplu, cancer osos, metastază osoasă, artrită, scleroză multiplă, osteoporoză, sindrom de colon iritabil, boală inflamatorie intestinală, boală Crohn, sindrom Sjögren și lupus.

17. Un compus conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 13 pentru utilizare în tratamentul de: cancer, limfom, leucemie, boli autoimune, tulburări inflamatorii, afecțiuni heteroimune, sau fibroză.

18. Un compus conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 13 pentru utilizare în tratamentul unei afecțiuni selectate din grupul constând din: malignitate a celulelor B, limfom cu celule B, limfom difuz cu celule B mari, leucemie limfocitară cronică, limfom non-Hodgkin, ABC-DLBCL, limfom cu celule de manta, limfom folicular, leucemie cu celule păroase, limfom non-Hodgkin cu celule B, macroglobulinemie Waldenstrom, mielom multiplu, cancer osos, metastază osoasă, limfom folicular, limfom limfocitar cronic, leucemie prolimfocitară cu celule B, limfom limfoplasmocitic, limfomul zonei marginale splenice, mielom al celulelor plasmatică, plasmacitom, limfomul zonei marginale extraganglionare cu celule B, limfomul zonei marginale

cu celule B, limfom mediastinal (timic) cu celule B mari, limfom intravascular cu celule B mari, limfom primar cu efuziune, limfom/leucemie Burkitt, granulomatoză limfomatoidă, boală inflamatorie intestinală, artrită, lupus, artrită reumatoidă, artrită psoriazică, osteoartrită, boală Still, artrită juvenilă, diabet, miastenie gravis, tiroidită Hashimoto, tiroidită Ord, boală Graves, sindrom Sjogren, scleroză multiplă, sindrom Guillain-Barre, encefalomielită diseminată acută, boală Addison, sindrom opsoclonus-myooclonus, spondilită anchilozantă, sindrom anti antifosfolipidic, anemie aplazică, hepatită autoimună, boală celiacă, sindrom Goodpasture, purpura trombocitopenică idiopatică, neurită optică, sclerodermie, ciroză biliară primară, sindrom Reiter, arterită Takayasu, arterită temporală, anemie hemolitică autoimună caldă, granulomatoză Wegener, psoriazis, alopecie universală, boală Behcet, oboseală cronică, disautonomie, endometrioză, cistită interstițială, neuromiotonie, sclerodermie, vulvodinie, boală grefă versus gazdă, transplant, transfuzie, anafilaxie, alergii, hipersensibilitate de tip I, conjunctivită alergică, rinită alergică, dermatită atopică, astm, apendicită, blefarită, bronhiolită, bronșită, bursită, cervicită, colangită, colecistită, colită, conjunctivită, cistită, dacrioadenită, dermatită, dermatomiozită, encefalită, endocardită, endometrită, enterită, enterocolită, epicondilită, epididimită, fasciită, fibrozită, gastrită, gastroenterită, hepatită, hidradenită supurativă, laringită, mastită, meningită, mielită miocardită, miozită, nefrită, ooforită, orhită, osteită, otită, pancreatită, parotită, pericardită, peritonită, faringită, pleurită, flebită, pneumonită, pneumonie, proctită, prostatită, pielonefrită, rinită, salpingită, sinuzită, stomatită, sinovită, tendonită, tonsilită, uveită, vaginită, vasculită, vulvită, fibroză pulmonară, fibroză pulmonară idiopatică (IPF), pneumonită interstițială uzuală (UIP), boală pulmonară interstițială, alveolită fibrozantă criptogenică (CFA), bronșiolită obliterantă, bronșiectazie, boala ficatului gras, steatoză, steatohepatită nonalcoolică (NASH), boală hepatică colestatică, ciroză biliară primară (PBC), ciroză, fibroză hepatică indusă de alcool, leziuni ale canalului biliar, fibroză biliară, coleastăză, colangiopatii, fibroză hepatică sau a ficatului, fibroză hepatică asociată cu alcoolism, infecție virală, hepatită C, B sau D, hepatită autoimună, boala ficatului gras nonalcoolic (NAFLD), fibroză masivă progresivă, expunere la toxine sau iritanți, fibroză renală, fibroză renală cronică, nefropatii asociate cu leziune/fibroză cronică, nefropatii asociate cu diabet, nefropatie diabetică, lupus, sclerodermie a rinichiului, nefrită glomerulară, scleroză glomerulară segmentară focală, fibroză nefropatirenală IgA asociată cu boală renală cronică umană (CKD), nefropatie progresivă cronică (CPN), fibroză tubulointerstițială, obstrucție uretrală, uremie cronică, nefrită interstițială cronică, nefropatie de radiație, glomeruloscleroză, glomerulonefroză progresivă (PGN), leziune cu microangiopatie endotelială/trombotică, nefropatie asociată cu HIV, fibroză asociată cu expunere la o toxină, la un iritant, sau un agent chimioterapic, fibroză asociată cu sclerodermie; fibroză intestinală indusă de radiație; fibroză asociată cu o tulburare inflamatorie a părții anterioare a intestinului, esofag Barrett și gastrită cronică, fibroză asociată cu o tulburare inflamatorie a părții posterioare a intestinului, boală inflamatorie intestinală (IBD), colită ulcerativă și boală Crohn, degenerare maculară legată de vârstă, retinopatie diabetică, retinopatie de prematuritate și glaucom neovascular.

19. Un compus conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 13 pentru utilizare simultană, secvențială sau separată cu un agent anti-tumoral suplimentar, în tratamentul cancerului, limfomului, leucemiei, bolilor autoimune, tulburărilor inflamatorii, afecțiunilor heteroimune, sau fibrozei.

20. O compoziție farmaceutică, în care compoziția farmaceutică cuprinde un compus conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 13 și excipienți acceptabili farmaceutici.

21. O compoziție farmaceutică în conformitate cu revendicarea 20 în care compoziția este un produs de combinație și cuprinde un agent activ farmaceutic suplimentar.