

TRADUZIONE

Brevetto Europeo No. EP 2 989 106

Domanda di Brevetto Europeo No. 14787642.9

Depositata in data 22 aprile 2014

5

Titolo: “**Composti eterociclici fusi come inibitori di protein chinasi**”

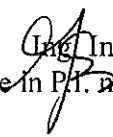
Titolare: **Beigene, Ltd.**, con sede in 94 Solaris Avenue - PO Box 1348 George
Town - Grand Cayman KY1-1108 / KY

10

DESCRIZIONE

Campo dell'invenzione

[0001] La tirosin chinasi di Bruton (Btk) appartiene alla famiglia delle tirosin chinasi Tec (Vetrie et al., Nature 361: 226-233, 1993; Bradshaw, Cell Signal. 22: 1175-84, 2010). La Btk è espressa prevalentemente nella maggior parte delle cellule
15 ematopoietiche, come cellule B, mastociti e macrofagi (Smith et al., J. Immunol. 152: 557-565, 1994) ed è localizzata nel midollo osseo, nella milza e nei tessuti dei linfonodi. La Btk svolge un ruolo importante nel recettore delle cellule B (BCR) e nei percorsi di segnalazione FcR, coinvolti nello sviluppo e la differenziazione delle cellule B (Khan, Immunol. Res. 23: 147, 2001). La Btk è attivata dalla famiglia Src di tirosin chinasi Una
20 volta attivata, la Btk a sua volta fosforila le PLC gamma, portando a effetti sulla funzione e la sopravvivenza delle cellule B (Humphries et al., J. Biol. Chem. 279: 37651, 2004). Questi percorsi di segnalazione devono essere regolati con precisione. Le mutazioni nel gene codificante per la Btk causano una malattia da immunodeficienza ereditaria specifica delle cellule B negli esseri umani, nota come agammaglobulinemia
25 legata al sesso (XLA) (Conley et al., Annu. Rev. Immunol. 27: 199-227, 2009). La


Consulente in P.I. n° USBM-041R

segnalazione aberrante BCR-mediata può provocare un'attivazione deregolata delle cellule B, causando una serie di patologie autoimmuni e infiammatorie. Studi preclinici dimostrano che topi Btk-deficienti sono resistenti allo sviluppo di artrite collagene-indotta. Inoltre, studi clinici su Rituxan, un anticorpo CD20 di esaurimento delle cellule B mature, rivelano il ruolo chiave delle cellule B in una serie di patologie infiammatorie come artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico e sclerosi multipla (Gurcan et al., Int. Immunopharmacol. 9: 10-25, 2009). Pertanto, gli inibitori di Btk possono essere utilizzati per trattare patologie autoimmuni e/o infiammatorie.

[0002] Inoltre, l'attivazione aberrante di Btk svolge un ruolo importante nella patogenesi dei linfomi a cellule B, indicando che l'inibizione di Btk è utile nel trattamento di neoplasie ematologiche (Davis et al., Nature 463: 88-92, 2010). Risultati preliminari di studi clinici hanno dimostrato che l'inibitore della tirosin chinasi di Bruton (Btk) PCI-32765 è stato efficace nel trattamento di diversi tipi di linfoma a cellule B [(ad esempio, l'abstract del 54° incontro annuale dell'American Society of Hematology (ASH), dicembre 2012: 686 The Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765), Has Preferential Activity in the ABC Subtype of Relapsed/Refractory De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Interim Results of a Multicenter, Open-Label, Phase2 Study)]. Poiché la Btk svolge un ruolo centrale come mediatore in diversi percorsi di trasduzione del segnale, gli inibitori della Btk sono di grande interesse come agenti antinfiammatori e/o antitumorali (Mohamed et al., Immunol. Rev. 228: 58-73, 2009; Pan, Drug News perspect 21: 357-362, 2008; Rokosz et al., Expert Opin. Ther. Targets 12: 883-903, 2008; Uckun et al., Anti-cancer Agents Med. Chem. 7: 624-632, 2007; Lou et al., J. Med. Chem. 55(10): 4539-4550, 2012).

[0003] Gli inibitori a piccole molecole di Btk sono in corso di sviluppo per la terapia antinfiammatoria e antitumorale. Ibrutinib (PCI-32765, si vedano: US7514444B2 e

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM 041R

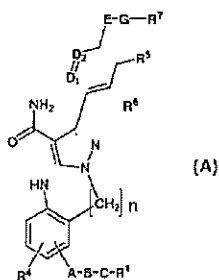
documenti correlati, ad esempio US2012053189A1; WO 2011153514; WO
2011046964; US2010254905A1; WO2010009342; WO2008121742; WO2008054827;
US20080139582; US20080076921; US7718662B1; WO2007087068; US20100035841)
è una classe capostipite di inibitore di Btk, attualmente oggetto di numerosi studi clinici
5 sul linfoma mantellare (MCL) e la leucemia linfoide cronica (CLL) recidivi o refrattari.
Un altro inibitore di Btk entrato negli studi clinici è AVL-292 (si vedano, ad esempio,
US 20100249092; US20100029610; US2010016296; US20120077832; WO
2011090760; WO 2010028236; WO 2009158571; WO2009051822; WO2010123870).
Ono Pharmaceutical e Mannkind Corporation stanno conducendo studi clinici con i loro
10 piccoli inibitori molecolari di Btk, rispettivamente (si vedano, ad esempio, ONO-4059,
WO2011152351; WO2007136790A2).

[0004] Sono anche noti altri inibitori di Btk. Si vedano, ad esempio, US2012/0232054
(LOCUS PHARMACEUTICALS, INC.), WO2010126960 (LOCUS
PHARMACEUTICALS, INC.), WO 2011/162515 (HANMI HOLDINGS CO. LTD),
15 WO2012135801 (UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH FOUNDATION), Kim et al.,
Bioorg. Med. Chem. Lett. 21: 6258-6263, 2011(Pfizer), US8084620B2 (BMS),
WO2002050071; WO2008116064; WO2010011837; WO 2011159857(BMS),
US2012058996A1; US2012082702A1; US20100160303 (BMS), US2012129852A1
(BMS), WO 2011019780 (BMS), WO2011029043; WO2011029046 (Biogen Idec),
20 US7393848 (CGI), US20060178367; US20060183746 (CGI), EP2068849 (CGI), WO
2005005429; WO 2005014599; WO 2005047290; WO 2006053121; WO2008033834;
WO 2008033858; WO 2006099075; WO 2008033854; WO 2008033857; WO
2009039397 (CGI), WO 2009137596; WO 2010056875; WO 2010068788; WO
2010068806; WO 2010068810 (CGI, GENENTECH), WO 2011140488; WO
25 2012030990; WO 2012031004 (GILEAD & GENENTECH), US2012040961A1


Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n. USBM-041R

(DANA-FARBER CANCER INSTITUTE), WO 2005011597; WO 2008045627; WO
2008144253 (IRM LLC), WO 2007140222; WO 2013008095 (NOVARTIS), WO
2012170976A2 (Merck), WO2012135944A1 (PHARMASCIENCE),
US2010144705A1; US20120028981A1 (PRINCIPIA BIOPHARMA), WO
5 2010065898A2; WO 2012158795A1; WO 2012158764A1; WO 2012158810A1
(PRINCIPIA BIOPHARMA), US20090318448A1; US20100016301;
US2009105209A1; US20100222325; US20100004231 (ROCHE), WO 2012156334A1;
WO 2012020008; WO 2010122038; WO 2010006970; WO 2010006947; WO
2010000633; WO 2009077334; WO 2009098144 (ROCHE), WO 2006065946; WO
10 2007027594; WO 2007027729 (VERTEX).

[0005] WO 2007/026720 A1 descrive che un composto a base di pirazolo fuso ad anello
di formula (A), in cui n rappresenta 2 o 3; A rappresenta la formula: -O- o simili; B
rappresenta un gruppo alchilene C₁₋₁₀ o simili; C rappresenta un legame singolo o la
formula: -O-; R¹- rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo pirrolidinilico o simili;
15 R⁴, R⁵ e R⁶ rappresentano indipendentemente un atomo di idrogeno, un atomo di
alogeno o simili; D₁ = D₂ rappresenta la formula: -CH=CH- o simili; E rappresenta la
formula: -O- or -NH- o simili; G rappresenta un gruppo alchilenico C₁₋₁₀ o simili; e R⁷
rappresenta un atomo di idrogeno, un gruppo fenilico o simili, è utile come inibitore
della chinasi Lck:



20

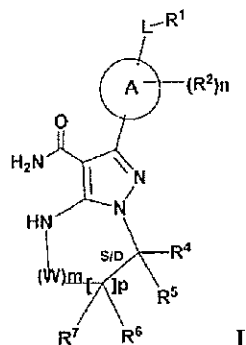
SOMMARIO DELL'INVENZIONE

Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

[0006] L'invenzione fornisce composti e composizioni per inibire la Btk e composti per l'uso in un metodo per trattare patologie associate a un'attività indesiderabile della Btk (patologie correlate a Btk).

[0007] In una forma di realizzazione, l'invenzione fornisce inibitori di Btk o composti di

5 formula:



loro stereoisomeri e loro sali farmaceuticamente accettabili, in cui:

A è un anello aromatico a 5 o 6 membri comprendente 0-3 eteroatomi di N, S o O;

ciascun W è indipendentemente $-(CH_2)-$ o $-C(O)-$;

10 L è un legame, CH_2 , NR^{12} , O o S;

S/D è un legame singolo o doppio e quando è un legame doppio, R^5 e R^7 sono assenti;

m è 0 o un numero intero tra 1-4;

15 n è 0 o un numero intero tra 1-4, in cui quando n è maggiore di 1, ciascun R^2 può essere diverso;

p è 0 o un numero intero tra 1-2, in cui quando p è 0, m è diverso da zero e quando p è maggiore di 1, ciascun R^6 e ciascun R^7 può essere diverso;

R^1 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 sono ciascuno indipendentemente H, alogeno, eteroalchile, alchile, alchenile, cicloalchile, arile, eterocicliche saturo o insaturo, eteroarile,

20 alchinile, $-CN$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OR^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-C(=NR^{13})NR^{14}R^{15}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CONR^{14}R^{15}$, $-NR^{13}CO_2R^{14}$, $-SO_2R^{13}$, -

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° 158BM-041R

NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵ o -NR¹³SO₂R¹⁴, in cui l'alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eteroarile, arile e eterociclile saturo o insaturo sono opzionalmente sostituiti con almeno un sostituyente R¹⁶, in cui (R⁴ e R⁵), o (R⁴ e R⁶), o (R⁶ e R⁷), o (R⁶ e R⁶ quando p è 2), insieme agli atomi a cui sono attaccati, possono formare un anello scelto tra anelli cicloalchile, eterociclo saturo o insaturo, arile ed eteroarile opzionalmente sostituiti con almeno un sostituyente R¹⁶;

5

R² è alogeno, alchile, -S-alchile, -CN, -NR¹³R¹⁴, -OR¹³, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, -C(=NR¹³)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹³COR¹⁴, -NR¹³CONR¹⁴R¹⁵, -NR¹³CO₂R¹⁴, -SO₂R¹³, -NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵,

10 o -NR¹³SO₂R¹⁴;

R¹² è H o alchile inferiore;

R¹³, R¹⁴ e R¹⁵ sono, ciascuno indipendentemente, H, eteroalchile, alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterociclile saturo o insaturo, arile o eteroarile; in cui (R¹³ e R¹⁴ e/o (R¹⁴ e R¹⁵) insieme all'uno o più atomi a cui sono attaccati possono ciascuno formare un anello scelto tra anelli cicloalchile, eterociclo saturo o insaturo, arile ed eteroarile opzionalmente sostituito con almeno un sostituyente R¹⁶;

15

R¹⁶ è alogeno, alchile sostituito o non sostituito, alchenile sostituito o non sostituito, alchinile sostituito o non sostituito, cicloalchile sostituito o non sostituito, arile sostituito o non sostituito, eteroarile sostituito o non sostituito, eterociclile sostituito o non sostituito, osso, -CN, -OR', -NR'R'', -COR', -CO₂R', -CONR'R'', -C(=NR')NR''R''', -NR'COR'', -NR'CONR'R'', -NR'CO₂R'', -SO₂R', -SO₂arile, -NR'SO₂NR''R''' o -NR'SO₂R'', in cui R', R'' e R''' sono indipendentemente idrogeno, alogeno, alchile sostituito o non sostituito, alchenile sostituito o non sostituito, alchinile sostituito o non sostituito, cicloalchile sostituito o non sostituito, arile sostituito o non sostituito, eteroarile sostituito o non sostituito, eterociclile sostituito

20

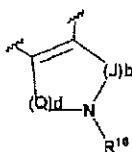
25

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.T. n° USBM-041R

o non sostituito, in cui (R e R'') e/o (R e R''') insieme agli atomi a cui sono attaccati possono formare un anello scelto tra anelli cicloalchile, eterociclo sostituito o non sostituito, arile ed eteroarile.

[0008] In forme di realizzazione esemplificative:

- 5 (a) S/D è un legame doppio e R⁵ e R⁷ sono assenti;
- (b) R¹ è H, alogeno, alcossi, eteroalchile, alchile, alchenile, cicloalchile, arile, eterociclile saturo o insaturo, eteroarile, in cui l'alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eteroarile, arile ed eterociclile saturo o insaturo sono opzionalmente sostituiti con almeno un sostituyente R¹⁶;
- 10 (c) p è 1 e m è 0, 1 o 2, preferibilmente 0 o 1;
- (d) A è fenile;
- (e) ciascun R² è indipendentemente alogeno, alchile inferiore o alcossi inferiore;
- (f) R⁴ e R⁶, insieme agli atomi a cui sono attaccati, formano un anello scelto tra anelli cicloalchile, eterociclo saturo o insaturo, arile ed eteroarile opzionalmente
- 15 sostituito con almeno un sostituyente R¹⁶.
- (g) R⁴ e R⁶, insieme agli atomi a cui sono attaccati, formano un anello di formula:



in cui:

- 20 Q è -CH₂- ; J è -CH₂-; e d e b sono, ciascuno indipendentemente, 0 o un numero intero tra 1-4;
- (h) S/D è un legame singolo.
- (i) p è 0 e R⁶ e R⁷ sono assenti.

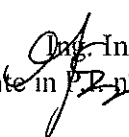
[0009] L'invenzione include tutte le combinazioni delle particolari forme di

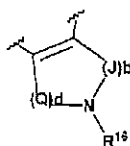
Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

realizzazione citate, come (a)-(i), supra, come se ogni combinazione fosse stata citata in dettaglio separatamente.

[0010] In combinazioni esemplificative di forme di realizzazione particolari:

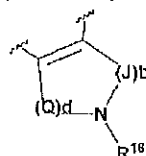
- 5 (i) S/D è un legame doppio e R^5 e R^7 sono assenti; R^1 è H, alogeno, alcossi, eteroalchile, alchile, alchenile, cicloalchile, arile, eterociclile saturo o insaturo, eteroarile, in cui l'alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eteroarile, arile ed eterociclile saturo o insaturo sono opzionalmente sostituiti con almeno un sostituente R^{16} ; e R^{16} è alogeno, alchile inferiore o alcossi inferiore;
- 10 (ii) S/D è un legame doppio e R^5 e R^7 sono assenti; p è 1 e m è 0 o 1 (o 2);
- (iii) S/D è un legame doppio e R^5 e R^7 sono assenti; p è 1 e m è 0 o 1 (o 2); A è fenile; e ciascun R^2 è indipendentemente alogeno, alchile inferiore o alcossi inferiore (si veda la formula II);
- 15 (iv) S/D è un legame doppio e R^5 e R^7 sono assenti; e R^4 e R^6 insieme agli atomi a cui sono attaccati, formano un anello scelto tra anelli cicloalchile, eterociclo saturo o insaturo, arile ed eteroarile opzionalmente sostituito con almeno un sostituente R^{16} .
- 20 (v) S/D è un legame doppio e R^5 e R^7 sono assenti; R^4 e R^6 insieme agli atomi a cui sono attaccati, formano un anello scelto tra anelli cicloalchile, eterociclo saturo o insaturo, arile ed eteroarile opzionalmente sostituito con almeno un sostituente R^{16} ; A è fenile; e ciascun R^2 è indipendentemente alogeno, alchile inferiore o alcossi inferiore.
- 25 (vi) S/D è un legame doppio e R^5 e R^7 sono assenti; R^4 e R^6 insieme agli atomi a cui sono attaccati, formano un anello scelto tra anelli cicloalchile, eterociclo saturo o insaturo, arile ed eteroarile opzionalmente sostituito con almeno un sostituente R^{16} ; p è 1 e m 0 o 1 (o 2); A è fenile; ciascun R^2 è indipendentemente alogeno, alchile inferiore o alcossi inferiore; e l'anello R^4 - R^6 è di formula:


Consulente in P.R. n° USBM-041R



in cui Q è -CH₂-; J è -CH₂-; e d e b sono, ciascuno indipendentemente, 0 o un numero intero tra 1-4 (si veda la formula **III**);

- 5 (vii) S/D è un legame doppio e R⁵ e R⁷ sono assenti; R⁴ e R⁶ insieme agli atomi a cui sono attaccati, formano un anello scelto tra anelli cicloalchile, eterociclo saturo o insaturo, arile ed eteroarile opzionalmente sostituito con almeno un sostituito R¹⁶; p è 1 e m è 0 o 1 (o 2); A è fenile; ciascun R² è indipendentemente alogeno, alchile inferiore o alcossi inferiore; e l'anello R⁴-R⁶ è di formula:



- 10 in cui Q è -CH₂-; J è -CH₂-; e d e b sono, ciascuno indipendentemente, 0 o un numero intero tra 1-4; e R¹ è H, alogeno, alcossi, eteroalchile, alchile, alchenile, cicloalchile, arile, eterocicliche saturo o insaturo, eteroarile, in cui l'alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eteroarile, arile ed eterocicliche saturo o insaturo sono opzionalmente sostituiti con almeno un sostituito R¹⁶;

- 15 (viii) S/D è un legame singolo; p è 1 e m è 0, 1 o 2; A è fenile; ciascun R² è indipendentemente alogeno, alchile inferiore o alcossi inferiore (si veda la formula **IV**);

- (ix) S/D è un legame singolo; p è 1 e m è 0, 1 o 2; A è fenile; ciascun R² è indipendentemente alogeno, alchile inferiore o alcossi inferiore e R¹ è H, alogeno, alcossi, eteroalchile, alchile, alchenile, cicloalchile, arile, eterocicliche saturo o insaturo, eteroarile, in cui l'alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eteroarile, arile ed eterocicliche saturo o insaturo sono opzionalmente sostituiti con almeno un

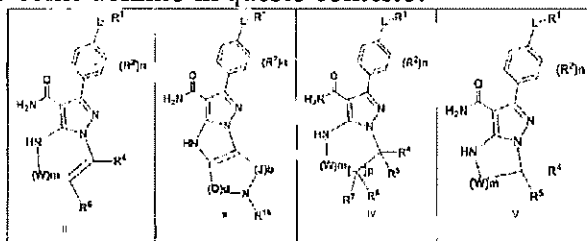
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.D. n° USBM-041R

sostituente R^{16} ; e R^{16} è alogeno, alchile inferiore o alcossi inferiore;

(x) S/D è un legame singolo; p è 0 e R^6 e R^7 sono assenti; A è fenile; e ciascun R^2 è indipendentemente alogeno, alchile inferiore o alcossi inferiore (si veda la formula V);

- 5 (xi) S/D è un legame singolo; p è 0 e R^6 e R^7 sono assenti; A è fenile; e ciascun R^2 è indipendentemente alogeno, alchile inferiore o alcossi inferiore e R^1 è H, alogeno, alcossi, eteroalchile, alchile, alchenile, cicloalchile, arile, eterociclile saturo o insaturo, eteroarile, in cui l'alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eteroarile, arile ed eterociclile saturo o insaturo sono opzionalmente sostituiti con almeno un
- 10 sostituente R^{16} ; e R^{16} è alogeno, alchile inferiore o alcossi inferiore.

[0011] In particolare forme di realizzazione, l'invenzione fornisce composti secondo le rivendicazioni allegate, loro stereoisomeri e loro sali farmaceuticamente accettabili, in cui i sostituenti sono come definito in questo contesto:



- 15 [0012] L'invenzione fornisce anche composti degli esempi in questo contesto, o di Tabella I, II o III (di seguito), loro stereoisomeri e loro sali farmaceuticamente accettabili.

- [0013] L'invenzione fornisce anche composti in oggetto aventi un'attività di inibizione di Btk corrispondente a una IC₅₀ di 10 μ M o inferiore nel SAGGIO DELLA CHINASI
- 20 BTK.

[0014] L'invenzione fornisce anche composizioni farmaceutiche comprendenti una quantità terapeuticamente efficace di un composto in oggetto in forma di dosaggio

Ing. Mes Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM 041R

unitario e uno o più veicoli farmaceuticamente accettabili.

[0015] L'invenzione fornisce anche combinazioni comprendenti una quantità terapeuticamente efficace di un composto in oggetto e un diverso agente terapeuticamente attivo contro una patologia autoimmune e/o infiammatoria.

5 [0016] L'invenzione fornisce anche composti per un metodo per il trattamento di una patologia correlata a Btk o una patologia associata a un'attività indesiderabile di Btk, in particolare una malattia allergica, una malattia autoimmune (ad esempio artrite reumatoide), una malattia infiammatoria o cancro (ad esempio un disturbo proliferativo delle cellule B, come linfoma linfocitario cronico, linfoma non Hodgkin, linfoma
10 diffuso a grandi cellule B, linfoma mantellare, linfoma follicolare o leucemia linfocitica cronica), i quali metodi generalmente comprendono la somministrazione a un mammifero che ne abbia necessità di una quantità efficace di un composto in oggetto, un suo N-ossido o un suo profarmaco e opzionalmente il rilevamento di un conseguente miglioramento della patologia o suo sintomo o dell'inibizione di Btk.

15 [0017] L'invenzione fornisce anche composizioni farmaceutiche comprendenti un composto in oggetto in forma di dosaggio unitario somministrabile.

[0018] L'invenzione fornisce anche i composti in oggetto per l'uso come medicamento per il trattamento di una patologia correlata a Btk.

20 **DESCRIZIONE DI FORME DI REALIZZAZIONE PARTICOLARI DELL'INVENZIONE**

[0019] Sono descritti in questo contesto composti in grado di inibire le tirosin chinasi, come le chinasi Btk, Blk, Bmx, EGFR, ERBB2, ERBB4, Itk, Jak3, Tec e Txk.

[0020] I seguenti termini, frasi e simboli sono generalmente intesi ad avere i significati esposti di seguito, fatta eccezione nella misura in cui il contesto in cui vengono utilizzati
25 indichi diversamente. I seguenti termini e abbreviazioni hanno i significati indicati di

Ines Sangiacomo
Consulente in P.R. n° USBM-041R

seguito.



[0021] Il termine "alchile" si riferisce a un gruppo idrocarburico scelto tra gruppi di idrocarburi saturi lineari o ramificati comprendenti 1-18 o 1-12 o 1-6 atomi di carbonio. Esempi del gruppo alchile includono metile, etile, 1-propile o n-propile ("n-PR"), 2-
5 propile o isopropile ("i-PR"), 1-butile o n-butile ("n-Bu"), 2-metil-1-propile o isobutile ("i-Bu"), 1-metilpropile o s-butile ("s-Bu") e 1,1-dimetiletile o t-butile ("t-Bu"). Altri esempi del gruppo alchilr includono i gruppi 1-pentile, 2-pentile, 3-pentile, 2-metil-2-butile, 3-metil-2-butile, 3-metil-1-butile, 2-metil-1-butile, 1-esile, 2-esile, 3-esile, 2-metil-2-pentile, 3-metil-2-pentile, 4-metil-2-pentile, 3-metil-3-pentile, 2-metil-3-pentile,
10 2,3-dimetil-2-butile e 3,3-dimetil-2-butile.

[0022] Alchile inferiore significa 1-8, preferibilmente 1-6, più preferibilmente 1-4 atomi di carbonio; alchenile o alchinile inferiore significa 2-8, 2-6 o 2-4 atomi di carbonio.

[0023] Il termine "alchenile" si riferisce a un gruppo idrocarburico scelto tra gruppi idrocarburici lineari o ramificati comprendenti almeno un doppio legame C=C e 2-18,
15 2-12 o 2-6 atomi di carbonio. Esempi del gruppo alchenile possono essere scelti tra gruppi etenile o vinile, prop-1-enile, 2-metilprop-1-enile, but-1-enile, but-2-enile, but-3-enile, buta-1,3-dienile, 2-metillbuta-1,3-diene, es-1-enile, es-2-enile, es-3-enile, es-4-enile ed esa-1,3-dienile.

[0024] Il termine "alchinile" si riferisce a un gruppo idrocarburico scelto tra gruppi
20 idrocarburici lineari o ramificati comprendenti almeno un triplo legame C=C e 2-18, 2-12 o 2-6 atomi di carbonio. Esempi del gruppo alchinile includono gruppi etinile, 1-propinile, 2-propinile (propargile), 1-butinile, 2-butinile e 3-butinile.

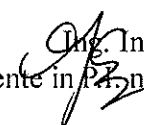
[0025] Il termine "cicloalchile" si riferisce a un gruppo idrocarburico scelto tra gruppi idrocarburici ciclici saturi e parzialmente insaturi comprendenti gruppi monociclici e
25 policiclici (ad esempio biciclici e triciclici). Ad esempio, il gruppo cicloalchile può


Consulente in  n° USBM-04TR

avere 3-12 o 3-8 o 3-6 atomi di carbonio. Come ulteriore esempio, il gruppo cicloalchile può essere un gruppo monociclico con 3-12 o 3-8 o 3-6 atomi di carbonio. Esempi del gruppo cicloalchile monociclico includono gruppi ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, 1-ciclopent-1-enile, 1-ciclopent-2-enile, 1-ciclopent-3-enile, cicloesile, 1-cicloes-1-enile, 5 1-cicloes-2-enile, 1-cicloes-3-enile, cicloesadienile, cicloeptile, cicloottile, ciclonoile, ciclodecile, cicloundecile e ciclododecile. Esempi dei gruppi cicloalchile biciclici includono quelli aventi 7-12 atomi dell'anello disposti come un anello biciclico scelto tra sistemi anulari [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] e [6,6], o come un anello biciclico a ponte scelto tra biciclo[2.2.1]eptano, biciclo[2.2.2]ottano e biciclo[3.2.2]nonano. L'anello può 10 essere saturo o avere almeno un doppio legame (vale a dire, parzialmente insaturo), ma non è completamente coniugato e non è aromatico, come è definito aromatico in questo contesto.

[0026] Il termine "arile" in questo contesto si riferisce a un gruppo scelto tra: anelli aromatici carbociclici a 5 e 6 membri, ad esempio fenile; sistemi anulari biciclici come i 15 sistemi anulari biciclici a 7-12 membri in cui almeno un anello è carbociclico e aromatico, ad esempio scelto tra naftalene, indano e 1,2,3,4-tetraidrochinolina; e sistemi anulari triciclici come sistemi anulari triciclici a 10-15 membri in cui almeno un anello è carbociclico e aromatico, ad esempio fluorene.

[0027] Ad esempio, il gruppo arile è scelto tra anelli aromatici carbociclici a 5 e 6 20 membri fusi a un anello cicloalchile o eterocicloalchile da 5 a 7 membri opzionalmente comprendente almeno un eteroatomo scelto tra N, O e S, a condizione che il punto di attacco sia in corrispondenza dell'anello aromatico carbociclico quando l'anello aromatico carbociclico è fuso con un anello eterociclico, e che il punto di attacco possa essere in corrispondenza dell'anello aromatico carbociclico o del gruppo cicloalchile 25 quando l'anello aromatico carbociclico è fuso con un gruppo cicloalchile. I radicali


Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.R. n° USBM-041R

bivalenti formati da derivati di benzene sostituiti e aventi le valenze libere in corrispondenza degli atomi dell'anello sono denominati radicali di fenilene sostituiti. I radicali bivalenti derivati da radicali di idrocarburi policiclici univalenti i cui nomi terminano in "-ile" mediante la rimozione di un atomo di idrogeno dall'atomo di carbonio con la valenza libera sono denominati aggiungendo "-idene" al nome del corrispondente radicale univalente, ad esempio un gruppo naftile con due punti di attacco è denominato naftilidene. L'arile, tuttavia, non comprende né si sovrappone con l'eteroarile, separatamente definito di seguito. Pertanto, se uno o più anelli aromatici carbociclici sono fusi con un anello aromatico eterociclico, il sistema anulare risultante è eteroarile, non arile, come definito in questo contesto.

[0028] Il termine "alogeno" o "alo" si riferisce a F, Cl, Br o I.

[0029] Il termine "eteroalchile" si riferisce ad alchile comprendente almeno un eteroatomo.

[0030] Il termine "eteroarile" si riferisce a un gruppo scelto tra:

anelli aromatici monociclici da 5 a 7 membri comprendenti 1, 2, 3 o 4 eteroatomi scelti tra N, O e S, gli atomi dell'anello restanti essendo carbonio;

anelli biciclici da 8 a 12 membri comprendenti 1, 2, 3 o 4 eteroatomi scelti tra N, O e S, gli atomi dell'anello restanti essendo carbonio e in cui almeno un anello è aromatico e almeno un eteroatomo è presente nell'anello aromatico; e

anelli triciclici da 11 a 14 membri comprendenti 1, 2, 3 o 4 eteroatomi scelti tra N, O e S, gli atomi dell'anello restanti essendo carbonio e in cui almeno un anello è aromatico e almeno un eteroatomo è presente in un anello aromatico.

[0031] Ad esempio, il gruppo eteroarile include un anello aromatico eterociclico avente da 5 a 7 membri fuso a un anello cicloalchile avente da 5 a 7 membri. Per tali sistemi anulari eteroarile biciclici in cui soltanto uno degli anelli comprende almeno un

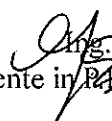
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.D. n° USBM-041R

eteroatomo, il punto di attacco può essere in corrispondenza dell'anello eteroaromatico o dell'anello cicloalchile.

[0032] Quando il numero totale di atomi di S e O nel gruppo eteroarile supera 1, quegli eteroatomi non sono adiacenti gli uni agli altri. In alcune forme di realizzazione, il numero totale degli atomi di S e O nel gruppo eteroarile non supera 2. In alcune forme di realizzazione, il numero totale degli atomi di S e O nell'eterociclo aromatico non supera 1.

[0033] Esempi di gruppo eteroarile includono, tuttavia senza limitazione (come numerati dalla posizione del legame cui viene assegnata priorità 1), piridile (come 2-piridile, 3-piridile o 4-piridile), cinnolinile, pirazinile, 2,4-pirimidinile, 3,5-pirimidinile, 2,4-imidazolile, imidazopiridinile, isossazolile, ossazolile, tiazolile, isotiazolile, tiadiazolile, tetrazolile, tienile, triazinile, benzotienile, furile, benzofurile, benzoimidazolile, indolile, isoindolile, indolinile, flazinile, pirazinile, piridazinile, pirrolile, triazolile, chinolinile, isochinolinile, pirazolile, pirrolopiridinile (come 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ile), pirazolopiridinile (come 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ile), benzossazolile (come benzo[d]ossazol-6-ile), pteridinile, purinile, 1-ossa-2,3-diazolile, 1-ossa-2,4-diazolile, 1-ossa-2,5-diazolile, 1-ossa-3,4-diazolile, 1-tia-2,3-diazolile, 1-tia-2,4-diazolile, 1-tia-2,5-diazolile, 1-tia-3,4-diazolile, furazanile, benzofurazanile, benzotiofenile, benzotiazolile, benzossazolile, chinazolinile, chinossalinile, naftiridinile, furopiridinile, benzotiazolile (come benzo[d]tiazol-6-ile), indazolile (come 1H-indazol-5-ile) e 5,6,7,8-tetraidroisochinolina.

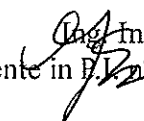
[0034] Il termine "eterociclico" o "eterociclo" o "eterociclice" si riferisce a un anello scelto tra anelli saturi e parzialmente insaturi monociclici, biciclici e triciclici da 4 a 12 membri comprendenti almeno un atomo di carbonio oltre a 1, 2, 3 o 4 eteroatomi scelti tra ossigeno, zolfo e azoto. "Eterociclo" si riferisce anche a un anello eterociclico da 5 a


Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.R. n° USBM-041R

7 membri comprendente almeno un eteroatomo scelto tra N, O e S fuso con un anello aromatico o eteroaromatico carbociclico, cicloalchile a 5, 6 e/o 7 membri, a condizione che il punto di attacco sia in corrispondenza dell'anello eterociclico quando l'anello eterociclico è fuso a un carbociclico aromatico o un anello eteroaromatico, e che il punto di attacco possa essere in corrispondenza dell'anello eterociclico o cicloalchile quando l'anello eterociclico è fuso con cicloalchile.

[0035] "Eterociclo" si riferisce anche a un anello spirociclico alifatico comprendente almeno un eteroatomo scelto tra N, O e S, a condizione che il punto di attacco sia in corrispondenza dell'anello eterociclico. Gli anelli possono essere saturi o avere almeno un doppio legame (vale a dire parzialmente insaturi). L'eterociclo può essere sostituito con osso. Il punto dell'attacco può essere il carbonio o l'eteroatomo nell'anello eterociclico. Un eterociclo non è un eteroarile come definito in questo contesto.

[0036] Esempi dell'eterociclo includono, tuttavia senza limitazione (come numerati dalla posizione del legame cui viene assegnata priorità 1), 1-pirrolidinile, 2-pirrolidinile, 2,4-imidazolidinile, 2,3-pirazolidinile, 1-piperidinile, 2-piperidinile, 3-piperidinile, 4-piperidinile, 2,5-piperazinile, piranile, 2-morfolinile, 3-morfolinile, ossiranile, aziridinile, tiiranile, azetidile, ossetanile, tietanile, 1,2-ditietanile, 1,3-ditietanile, diidropiridinile, tetraidropiridinile, tiomorfolinile, tiossanile, piperazinile, omopiperazinile, omopiperidinile, azepanile, ossepanile, tiepanile, 1,4-ossatianile, 1,4-diossepanile, 1,4-ossatiepanile, 1,4-ossazepanile, 1,4-ditiepanile, 1,4-tiazepanile e 1,4-diazepane 1,4-ditianile, 1,4-azatianile, ossazepinile, diazepinile, tiazepinile, diidrotienile, diidropiranile, diidrofuranile, tetraidrofuranile, tetraidrotienile, tetraidropiranile, tetraidrotiopiranile, 1-pirrolinile, 2-pirrolinile, 3-pirrolinile, indolinile, 2H-piranile, 4H-piranile, 1,4-diossanile, 1,3-diossolanile, pirazolinile, pirazolidinile, ditianile, ditiolanile, pirazolidinile, imidazolinile, pirimidinone, 1,1-diosso-


Consulente in P.R. n° USBM-041R

tiomorfolinile, 3-azabicyclo[3.1.0]esane, 3-azabicyclo[4.1.0]eptane e azabicyclo[2.2.2]esane. Un eterociclo sostituito include anche sistemi anulari sostituiti con una o più frazioni osso, come piperidinil N-ossido, morfolinil-N-ossido, 1-osso-1-tiomorfolinile e 1,1-diosso-1-tiomorfolinile.

5 [0037] I sostituenti sono scelti tra: alogeno, -R', -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR'-SO₂NR''', -NR''CO₂R' -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R, -CN e -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoro(C1-C4)alcolici e perfluoro(C1-C4)alchile, in un numero che varia da zero a
10 tre, i gruppi aventi zero, uno o due sostituenti essendo particolarmente preferiti. R', R'' e R''' ciascuno indipendentemente si riferiscono a idrogeno, eteroalchile e alchile (C1-C8) non sostituito, arile non sostituito, arile sostituito con da uno a tre alogeni, gruppi alchile, alcolici o tioalcolici non sostituiti o gruppi aril(C1-C4)alchile. Quando R' e R'' sono attaccati allo stesso atomo di azoto, essi possono essere combinati con l'atomo di
15 azoto per formare un anello a 5, 6 o 7 membri. Pertanto, -NR'R'' include 1-pirrolidinile e 4-morfolinile, "alchile" include gruppi come trioloalchile (ad esempio -CF₃ e -CH₂CF₃) e quando il gruppo arile è 1,2,3,4-tetraidronaftalene, esso può essere sostituito con un gruppo spirocicloalchile (C3-C7) sostituito o non sostituito. Il gruppo spirocicloalchile (C3-C7) può essere sostituito nello stesso modo come definito in questo contesto per
20 "cicloalchile".

[0038] Sostituenti preferiti sono scelti tra: alogeno, -R', -OR', =O, -NR'R'', -SR', -SiR'R''R''', OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO₂R', -NR'-SO₂NR''R''', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R, -CN e -NO₂, perfluoro(C1-C4)alcolici e perfluoro(C1-C4)alchile, dove R' e R'' sono come definito in
25 precedenza.

[0039] Il termine "anello fuso" in questo contesto si riferisce a un sistema anulare policiclico, ad esempio un sistema anulare biciclico o triciclico, in cui due anelli condividono soltanto due atomi dell'anello e un legame in comune. Esempi di anelli fusi possono comprendere un anello cicloalchile biciclico fuso come quelli aventi da 7 a 12
5 atomi dell'anello disposti come un anello biciclico scelto tra sistemi anulari [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] e [6,6] come menzionato in precedenza; un anello arile biciclico come sistemi anulari di arile biciclici da 7 a 12 membri come menzionato in precedenza, un anello arile triciclico fuso come sistemi anulari di arile triciclici da 10 a 15 membri menzionati in precedenza; un anello eteroarile biciclico fuso come anelli eteroarile
10 biciclici da 8 a 12 membri come menzionato in precedenza, un anello eteroarile triciclico fuso come anelli eteroarile triciclici da 11 a 14 membri come menzionato in precedenza; e un anello eterociclico biciclico o triciclico come menzionato in precedenza.

[0040] I composti possono contenere un centro asimmetrico e possono pertanto esistere
15 come enantiomeri. Laddove i composti possiedano due o più centri asimmetrici, essi possono esistere addizionalmente come diastereomeri. Enantiomeri e diastereomeri rientrano nella più ampia classe degli stereoisomeri. Tutti tali possibili stereoisomeri come enantiomeri risolti sostanzialmente puri, loro miscele racemiche nonché miscele di diastereomeri sono intesi a essere inclusi. Tutti gli stereoisomeri dei composti e/o loro
20 sali farmaceuticamente accettabili sono intesi essere inclusi. Salvo specificamente menzionato diversamente, il riferimento a un isomero si applica a qualsiasi possibile isomero. Quando la composizione isomerica non è specificata, sono inclusi tutti gli isomeri possibili.

[0041] Il termine "sostanzialmente puro" indica che lo stereoisomero bersaglio contiene
25 non più del 35%, come non più del 30%, inoltre come non più del 25%, ancora

Ines Sangiacomo
Consulente in P.R. n° USBM-041R

ulteriormente come non più del 20% in peso di eventuali altri stereoisomeri. In alcune forme di realizzazione, il termine "sostanzialmente puro" indica che lo stereoisomero bersaglio contiene non più del 10%, ad esempio, non più del 5%, come non più dell'1%, in peso di eventuali altri stereoisomeri.

5 [0042] Quando i composti contengono doppi legami olefinici, salvo diversamente indicato, tali legami doppi sono intesi a includere sia isomeri geometrici E sia Z.

[0043] Alcuni dei composti possono esistere con punti di attacco di idrogeno diversi, definiti tautomeri. Ad esempio, i composti che includono gruppi carbonile $-CH_2C(O)-$ (forme chetoniche) possono essere sottoposti a tautomerismo per formare gruppi
10 idrossile $-CH=C(OH)-$ (forme enoliche). Sia le forme chetoniche sia enoliche, singolarmente nonché come loro miscele, sono anche intese essere incluse ove applicabile.

[0044] Può essere vantaggioso separare i prodotti di reazione l'uno dall'altro e/o dai materiali di partenza. I prodotti desiderati di ciascuna fase o serie di fasi sono separati
15 e/o purificati (qui di seguito separati) al grado desiderato di omogeneità mediante le tecniche comuni nella tecnica. Tipicamente tali separazioni implicano estrazione multifase, cristallizzazione da un solvente o miscela di solvente, distillazione, sublimazione o cromatografia. La cromatografia può prevedere qualsiasi numero di metodi inclusi, ad esempio: fase inversa e fase normale; esclusione dimensionale;
20 scambio ionico; apparato e metodi di cromatografia liquida a pressione elevata, media e bassa; analitica su piccola scala; letto mobile simulato ("SMB") e cromatografia preparativa su strato sottile o spesso, come anche tecniche di cromatografia su strato sottile su piccola scala e flash. Un esperto della tecnica applicherà tecniche che è più probabile realizzino la separazione desiderata.

25 [0045] Miscele diastereomeriche possono essere separate nei loro singoli diastereomeri

Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

sulla base delle loro differenze chimiche fisiche mediante metodi ben noti agli esperti della tecnica, come mediante cromatografia e/o cristallizzazione frazionata. Gli enantiomeri possono essere separati convertendo la miscela enantiomerica in una miscela diastereomerica mediante la reazione con un composto otticamente attivo
5 appropriato (ad esempio ausiliario chirale come un alcol chirale o cloruro di acido di Mosher), separando i diastereomeri e convertendo (ad esempio idrolizzando) i singoli diastereomeri nei corrispondenti enantiomeri puri. Gli enantiomeri possono anche essere separati mediante l'uso di una colonna HPLC chirale.

[0046] Un singolo stereoisomero, ad esempio un enantiomero sostanzialmente puro,
10 può essere ottenuto mediante la risoluzione della miscela racemica utilizzando un metodo come la formazione dei diastereomeri utilizzando agenti di risoluzione otticamente puri [Eliel, E. and Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H., et al. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." J. Chromatogr., 113(3) (1975): pagg. 283-
15 302)]. Le miscele racemiche di composti chirali dell'invenzione possono essere separate e isolate mediante qualsiasi metodo adatto, inclusi: (1) formazione di sali ionici, diastereomerici con composti chirali e separazione mediante cristallizzazione frazionata o altri metodi, (2) formazione di composti diastereomerici con reagenti di derivazione chirali, separazione dei diastereomeri e conversione negli stereoisomeri puri, e (3)
20 separazione degli stereoisomeri sostanzialmente puri o arricchiti direttamente in condizioni chirali. Si veda: Wainer, Irving W., a cura di, Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993.

[0047] "Sali farmaceuticamente accettabili" includono, tuttavia senza limitazione, sali con acidi inorganici, scelti, ad esempio, da idroclorati, fosfati, difosfati, idrobromati,
25 solfati, solfinati e nitrati, nonché sali con acidi organici scelti, ad esempio, tra malati,

maleati, fumarati, tartrati, succinati, citrati, lattati, metansolfonati, p-toluensolfonati, 2-idrossietilsolfonati, benzoati, salicilati, stearati, alcanati come acetato, e sali con $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, in cui n è scelto da 0 e 4. Analogamente, esempi di cationi farmaceuticamente accettabili includono, tuttavia senza limitazione, sodio, potassio, calcio, alluminio, litio e ammonio.

[0048] Inoltre, se un composto viene ottenuto come un sale di addizione acida, la base libera può essere ottenuta basificando una soluzione del sale acido. Al contrario, se il prodotto è una base libera, un sale di addizione, come un sale di addizione farmaceuticamente accettabile, può essere prodotto disciogliendo la base libera in un solvente organico adatto e trattando la soluzione con un acido secondo le procedure tradizionali per preparare sali di addizione acida dai composti di base. Gli esperti della tecnica riconosceranno varie metodologie sintetiche che possono essere utilizzate senza sperimentazione inopportuna per preparare sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili atossici.

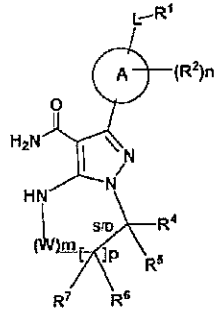
[0049] "Trattando", "trattare" o "trattamento" si riferiscono alla somministrazione di almeno un composto e/o almeno un suo stereoisomero e/o almeno un suo sale farmaceuticamente accettabile a un soggetto che ne abbia necessità riconosciuta, affetto, ad esempio, da cancro.

[0050] Una "quantità efficace" si riferisce a una quantità di almeno un composto e/o almeno un suo stereoisomero e/o almeno un suo sale farmaceuticamente accettabile efficace per "trattare" una patologia o disturbo in un soggetto e che stimola, in una certa misura significativa, la risposta biologica o medica ricercata di un tessuto, sistema, animale o umano, tale che quando somministrata, è sufficiente per prevenire lo sviluppo di, o alleviare in una certa misura, uno o più dei sintomi dell'affezione o disturbo da trattare. La quantità terapeuticamente efficace varierà in base al composto, alla

patologia e alla sua severità e all'età, al peso, eccetera del mammifero da trattare.

[0051] Il termine "almeno un sostituyente" include, ad esempio, da 1 a 4, come da 1 a 3, inoltre come 1 o 2, sostituenti. Ad esempio, "almeno un sostituyente R¹⁶" in questo contesto include da 1 a 4, come da 1 a 3, inoltre come 1 o 2, sostituenti scelti dall'elenco di R¹⁶ come descritto in questo contesto.

[0052] L'invenzione fornisce composti di formula:



loro stereoisomeri e loro sali farmaceuticamente accettabili.

[0053] R¹ (e R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷) sono, ciascuno indipendentemente, H, alogeno, eteroalchile, alchile, alchenile, cicloalchile, arile, eterociclile saturo o insaturo, eteroarile, alchinile, -CN, -NR¹³R¹⁴, -OR¹³, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, -C(=NR¹³)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹³COR¹⁴, -NR¹³CONR¹⁴R¹⁵, -NR¹³CO₂R¹⁴, -SO₂R¹³, -NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵ o -NR¹³SO₂R¹⁴, in cui l'alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eteroarile, arile ed eterociclile saturo o insaturo sono opzionalmente sostituiti con almeno un sostituyente R¹⁶.

[0054] R¹³, R¹⁴ e R¹⁵ sono, ciascuno indipendentemente, H, eteroalchile, alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterociclile saturo o insaturo, arile o eteroarile; in cui (R¹³ e R¹⁴ e/o (R¹⁴ e R¹⁵) insieme all'uno o più atomi a cui sono attaccati possono ciascuno formare un anello scelto tra anelli cicloalchile, eterociclo saturo o insaturo, arile ed eteroarile opzionalmente sostituito con almeno un sostituyente R¹⁶. In particolari forme di realizzazione, R¹³, R¹⁴ e R¹⁵ sono ciascuno indipendentemente H, alchile

inferiore oalcossi inferiore.

[0055] R¹⁶ è alogeno, alchile sostituito o non sostituito, alchenile sostituito o non sostituito, alchinile sostituito o non sostituito, cicloalchile sostituito o non sostituito, arile sostituito o non sostituito, eteroarile sostituito o non sostituito, eterociclile
5 sostituito o non sostituito, osso, -CN, -OR', -NR'R", -COR', -CO₂R', -CONR'R", -
C(=NR')NR''R"', -NR'COR", -NR'CONR'R", -NR'CO₂R", -SO₂R', -SO₂arile, -
NR'SO₂NR''R"' o -NR'SO₂R", in cui R', R" e R"' sono indipendentemente idrogeno,
alogeno, alchile sostituito o non sostituito, alchenile sostituito o non sostituito, alchinile
sostituito o non sostituito, cicloalchile sostituito o non sostituito, arile sostituito o non
10 sostituito, eteroarile sostituito o non sostituito, eterociclile sostituito o non sostituito, in
cui (R e R") e/o (R" e R"') insieme agli atomi a cui sono attaccati possono formare un
anello scelto tra anelli cicloalchile, eterociclo sostituito o non sostituito, arile ed
eteroarile.

[0056] R¹⁶ di R¹ in particolari forme di realizzazione è alogeno, alchile inferiore o
15 alcossi inferiore.

[0057] R¹ in particolari forme di realizzazione è un idrocarburo opzionalmente
sostituito, opzionalmente etero, scelto tra eteroalchile, alchile, alchenile, cicloalchile,
arile, eterociclile saturo o insaturo, eteroarile, in cui l'alchile, alchenile, alchinile,
cicloalchile, eteroarile, arile ed eterociclile saturo o insaturo sono opzionalmente
20 sostituiti con almeno un sostituito R¹⁶, in cui strutture cicliche sono preferibilmente
strutture anulari a 3-8 membri comprendenti 0-3 eteroatomi di N, S o O e l'arile è
preferibilmente un anello aromatico a 5 o 6 membri comprendente 0-3 eteroatomi di N,
S o O, in cui l'idrocarburo è preferibilmente un idrocarburo C1-C12 o C1-C8.

[0058] R¹ in particolari forme di realizzazione è eteroalchile, alchile, alchenile,
25 cicloalchile, arile, eterociclile saturo o insaturo, eteroarile, in cui l'alchile, alchenile,

alchinile, cicloalchile, eteroarile, arile ed eterocicliche saturato o insaturo sono opzionalmente sostituiti con almeno un sostituito R^{16} .

[0059] R^1 in particolari forme di realizzazione è alchenile o alchile inferiore, opzionalmente ciclico e opzionalmente sostituito, in particolare con alogeno, alchile inferiore o alcossi inferiore e comprendente 0-3 eteroatomi di N, S o O. Esempi
5 includono metilciclopropile, cicloesile, ciclopentile, metossietile, alogenuro, metile, etile, propile e butile. Altre frazioni R^1 esemplificative comprendono anelli aromatici a 5 membri come pirrolo, pirazolo, imidazolo, furano e loro idrogenazioni (ad esempio pirrolidina, pirazolidina, imidazolidina, tetraidrofurano) e anelli a 6 membri come
10 benzene (fenile), piridina, pirano, diazine, triazine e tetrazine e loro idrogenazioni (ad esempio cicloesano, di- e tetra-idropiridina, piperidina, tetraidropirano, eccetera), ciascuno dei quali può essere sostituito, in particolare con alogeno, alchile inferiore o alcossi inferiore.

[0060] L è un legame, CH_2 , NR^{12} , O o S, in cui R^{12} è H o alchile inferiore, ad esempio
15 metile.

[0061] A è un anello aromatico a 5 o 6 membri comprendente 0-3 eteroatomi di N, S o O. Anelli aromatici a 5 membri preferiti includono pirrolo, pirazolo, imidazolo, furano e anelli a 6 membri includono benzene (fenile), piridina, pirano, diazine, triazine e tetrazine.

[0062] n è 0, 1, 2, 3 o 4, , in cui quando n è maggiore di 1, ciascun R^2 può essere
20 diverso. In particolari forme di realizzazione, n è 0 (vale a dire, A è non sostituito).

[0063] R^2 è alogeno, alchile, -S-alchile, -CN, $-NR^{13}R^{14}$, $-OR^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-C(=NR^{13})NR^{14}R^{15}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CONR^{14}R^{15}$, $-NR^{13}CO_2R^{14}$, $-SO_2R^{13}$, $-NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ o $-NR^{13}SO_2R^{14}$; in cui R^{13} , R^{14} e R^{15} sono, ciascuno
25 indipendentemente, H, eteroalchile, alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eterocicliche

saturo o insaturo, arile o eteroarile; in cui (R^{13} e R^{14}) e/o (R^{14} e R^{15}) insieme all'atomo o atomi a cui sono attaccati possono ciascuno formare un anello scelto tra anelli cicloalchile, eterociclo saturo o insaturo, arile ed eteroarile opzionalmente sostituiti con almeno un sostituito R^{16} .

5 **[0064]** R^2 in particolari forme di realizzazione è alogeno, alchile, -S-alchile, -CN, - $NR^{13}R^{14}$, - OR^{13} , - COR^{13} , - CO_2R^{13} , - $CONR^{13}R^{14}$, - $C(=NR^{13})NR^{14}R^{15}$, - $NR^{13}COR^{14}$, - $NR^{13}CONR^{14}R^{15}$, - $NR^{13}CO_2R^{14}$, - SO_2R^{13} , - $NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ o - $NR^{13}SO_2R^{14}$, preferibilmente in cui l'alchile (incluso -S-alchile) è alchile inferiore e R^{13} , R^{14} e R^{15} sono, ciascuno indipendentemente, H, alchile inferiore o alcossi inferiore.

10 **[0065]** R^2 in particolari forme di realizzazione è alogeno, alchile inferiore o alcossi inferiore.

ciascun W è indipendentemente $-(CH_2)-$ o $-C(O)-$, in cui se m è 2, 3 o 4, preferibilmente non più di un W è carbonile;

S/D è un legame singolo o doppio e quando è un legame doppio, R^5 e R^7 sono assenti;

15 m è 0, 1, 2, 3 o 4, preferibilmente 0, 1, 2 o 3, e in particolari forme di realizzazione 0, 1 o 2, o 0 o 1.

[0066] p è 0 (e R^6 e R^7 sono assenti), oppure un numero intero tra 1-2, in cui quando p è 0, m è diverso da zero e quando p è più di 1, ciascun R^6 e ciascun R^7 può essere diverso; generalmente, p+m è 1, 2, 3 o 4, preferibilmente 1, 2 o 3, in particolari forme di
20 realizzazione 1.

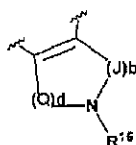
[0067] In particolari forme di realizzazione, p è 2 e m è 0 o 1; p è 1 e m è 0 o 1 (o 0, 1 o 2); oppure p è 0 e m è 1 o 2 (o 1, 2 o 3).

[0068] R^4 e R^5 , o R^4 e R^6 , o R^6 e R^7 , o R^6 e R^6 (quando p è 2), insieme agli atomi a cui sono attaccati, possono formare un anello scelto tra anelli cicloalchile, eterociclo saturo
25 o insaturo, arile ed eteroarile opzionalmente sostituito con almeno un sostituito R^{16} .

Questi anelli sono generalmente a 4-8 membri e includono anelli aromatici a 5 membri come pirrolo, pirazolo, imidazolo, furano e loro idrogenazioni (ad esempio pirrolidina, pirazolidina, imidazolidina, tetraidrofurano) e anelli a 6 membri come benzene (fenile), piridina, pirano, diazine, triazine e tetrazine e loro idrogenazioni (ad esempio cicloesano, di- e tetra-idropiridina, piperidina, tetraidropirano, eccetera), ciascuno dei quali può essere sostituito o non sostituito, in particolare con alogeno, alchile inferiore, alcossi inferiore o NR^1COR^2 , in cui R^1 , R^2 sono alchenile sostituito o non sostituito.

5 [0069] R^4 e R^5 (o R^6 e R^7 , o R^6 e R^6 , quando p è 2), in particolari forme di realizzazione, formano piperidina, azacicloptanile o azetidina, opzionalmente sostituiti, in particolare
10 N-sostituiti con frazioni come benzile, acile, acrilioile, eccetera.

[0070] R^4 e R^6 , in particolari forme di realizzazione, insieme agli atomi a cui sono attaccati, formano un anello di formula:



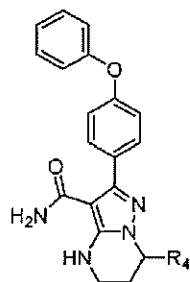
in cui:

15 Q è $-CH_2-$; J è $-CH_2-$; e d e b sono, ciascuno indipendentemente, 0 o un numero intero tra 1-4.

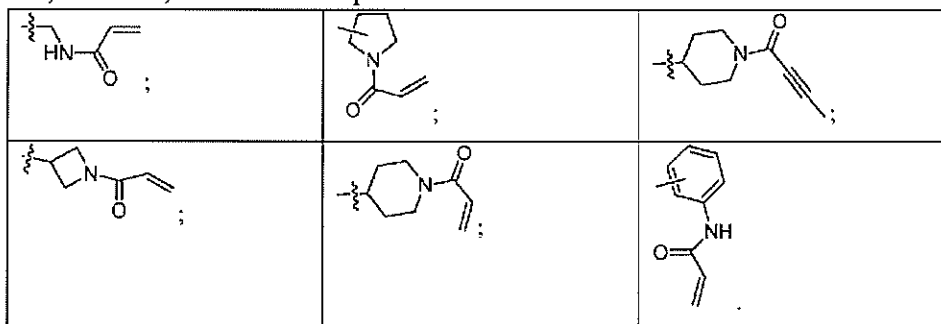
[0071] R^4 e R^6 in particolari forme di realizzazione formano fenile, piperidina, azacicloptenile, pirrolidina, opzionalmente sostituiti, in particolare N-sostituiti con frazioni come benzile, acile, acrilioile, metilammina-acrilioile, eccetera.

20 [0072] L'invenzione include tutte le combinazioni delle particolari forme di realizzazione citate e forme di realizzazione preferite come se ciascuna combinazione fosse stata citata in dettaglio separatamente. Ad esempio, in particolari forme di realizzazione, supra, A è fenile; W è $-(CH_2)-$; L è O; S/D è un legame singolo; m è 1; n è 0; p è 1; R^1 è fenile; R^2 è assente; R^5 è H; e R^6 e R^7 sono H; dando la combinazione:

Ing. Jaes Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R



R⁴, supra, include alchile C1-C8 contenente N, cicloalchile C3-C8 contenente N e fenile, ad esempio metilammina, anilina, azetidina, pirrolidina, piperidina, azacicloptenile, ciascuno opzionalmente sostituito, in particolare N-sostituito con
5 frazioni come benzile, acile, acrilioile, acrilioile sostituito, propiolile, propiolile sostituito, eccetera, come ad esempio le combinazioni di struttura:



[0073] In esempi particolari, R⁴ è 1-acriloilpiperidin-4-ile (ad esempio il composto 27) o 1-(but-2-inoil)piperidin-4-ile (ad esempio il composto 176).

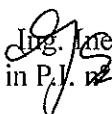
10 [0074] L'invenzione fornisce anche tutti i composti degli esempi in questo contesto e di Tabella I, II o III, loro stereoisomeri e loro sali farmaceuticamente accettabili.

[0075] I composti in oggetto e loro stereoisomeri e loro sali farmaceuticamente accettabili possono essere impiegati da soli o in combinazione con almeno un altro agente terapeutico per il trattamento. In alcune forme di realizzazione, i composti, loro
15 stereoisomeri e loro sali farmaceuticamente accettabili possono essere utilizzati in combinazione con almeno un agente terapeutico aggiuntivo. L'almeno un agente terapeutico aggiuntivo può essere, ad esempio, scelto tra agenti anti-iperproliferativi,

antitumorali e chemioterapici. Il composto e/o un sale farmaceuticamente accettabile descritti in questo contesto possono essere somministrati con almeno un altro agente terapeutico in una singola forma di dosaggio o come forma di dosaggio separata. Quando somministrato come forma di dosaggio separata, l'almeno un altro agente
5 terapeutico può essere somministrato prima della, contemporaneamente o successivamente alla somministrazione del composto e/o sale farmaceuticamente accettabile descritto in questo contesto.

[0076] Un "agente chemioterapico" è un composto chimico utile nel trattamento del cancro, indipendentemente dal meccanismo d'azione. Agenti chemioterapici includono
10 composti utilizzati nella "terapia mirata" e chemioterapia tradizionale. Agenti chemioterapici adatti possono essere, ad esempio, scelti tra: agenti che inducono apoptosi; polinucleotidi (ad esempio ribozimi); polipeptidi (ad esempio enzimi); farmaci; mimetici biologici; alcaloidi; agenti alchilanti; antibiotici antitumorali; antimetaboliti; ormoni; composti di platino; anticorpi monoclonali coniugati con
15 farmaci antitumorali, tossine e/o radionuclidi; modificatori della risposta biologica (ad esempio interferoni come IFN- α e interleuchine, come IL-2); agenti per immunoterapia adottiva; fattori di crescita emopoietici; agenti che inducono la differenziazione delle cellule tumorali (ad esempio acido all trans retinoico); reagenti per terapia genica, reagenti e nucleotidi per terapia antisenso; vaccini tumorali e inibitori di angiogenesi.

20 [0077] Esempi di agenti chemioterapici includono Erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.); Bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.); Fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca); Sunitinib (SUTENT®, Pfizer); Letrozole (FEMARA®, Novartis); Imatinib mesylate (GLEEVEC®, Novartis); PTK787/ZK 222584 (Novartis); Oxaliplatin (Eloxatin®, Sanofi); 5-FU (5-fluorouracil); Leucovorin; Rapamycin
25 (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth); Lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith


Ing. J. Sangiacomo
Consulente in P.I. n. USBM-041R

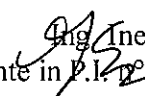
Kline); Lonafarnib (SCH 66336); Sorafenib (NEXAVAR®, Bayer); Irinotecan (CAMPTOSAR®, Pfizer) and Gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca); AG1478, AG1571 (SU 5271, Sugen); agenti alchilanti quali tiotepa e CYTOXAN® ciclofosfammide; solfonati alchilici quali busulfano, improsulfano e piposulfano; aziridine quali benzodopa, carboquone, meturedopa e uredopa; etilenamine e metilamelamine quali altretamina, trietilenemelamina, trietilenefosforammide, trietilenetiofosforammide e trimetilomelamina; acetogenine (quali bullatacina e bullatacinone); una camptotecina (come analogo sintetico di topotecano); briostatina; callistatina; CC-1065 e suoi analoghi sintetici di adozelesina, carzelesina e bizelesina; criptoficine (quali criptoficina I e criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina e i suoi analoghi sintetici, come KW-2189 e CBI-TM1; eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; spongistatina; mostarde di azoto quali clorambucil, clomafazina, clorofosfammide, estramustina, ifosfammide, mecloretamina, mecloretamina ossido idrocloruro, melfalan, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfammide, mostarda di uracile; nitrosuree quali carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina e ranimustina; antibiotici quali gli antibiotici di enediine(ad esempio calicheamicina, come calicheamicina gammaII e calicheamicina omegaII [Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186]; dinemicina, come dinemicina A; bisfosfonati, quali clodronato; una esperamicina; nonché cromoforo di neocarzinostatina e cromofori di antibiotico di cromoproteina enediina correlati, aclacinomisine, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicine, cactinomicina, carabicina, caminomicina, carzinofilina, cromomicine, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-osso-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (dossorubicina), morfolino-dossorubicina, cianomorfolino-dossorubicina, 2-pirrolino-dossorubicina e deossidossorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcellomicina, mitomicina come mitomicina C, acido micofenolico, nogalamicina,

olivomicine, peplomicina, porfiromicina, puromicina, chelamicina, rodorubicina, streptonigrina, streptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; anti-metaboliti quali metotrexato e 5-fluorouracile (5-FU); analoghi di acido folico quali denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; analoghi di purina quali 5 fludarabina, 6-mercaptipurina, tiamiprina, tioguanina; analoghi di pirimidina quali ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideossiuridina, dossifluridina, enocitabina, flossiuridina; androgeni quali calusterone, dromostanolone propionato, epitiostanolo, mepitiostano, testolactone; anti-surrenali quali amminoglutetimide, mitotano, trilostano; rigeneratore di acido folico come acido 10 frolinico; aceglatone; aldofosfammide glicoside; acido aminol evulinico; eniluracile; amsacrina; bestrabucile; bisantrene; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquone; elformitina; elliptinio acetato; un eptilone; etoglucide; nitrato di gallio; idrossiurea; lentinan; lonidainina; maitansinoidi quali maitansina e ansamitocine; mitoguazone; mitoxantrone; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; 15 losoxantrone; acido podofillinico; 2-etilidrazide; procarbазina; PSK® complesso polisaccaridico (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); razoxano; rizoxina; sizofurano; spirogermano; acido tenuazonico; triaziquone; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricoteceni (quali tossina T-2, verracurina A, roridina A e anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; mannomustina; mitobronitolo; mitolactolo; pipobromano; gacitosina; 20 arabinoside ("Ara-C"); ciclofosfammide; tiotepa; tassoidi, ad es. TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE® (senza cremoforo), formulazioni di nanoparticelle ingegnerizzate con albumina di paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.) e TAXOTERE® (doxetaxel; Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); cloranmbucil; GEMZAR® (gemcitabina); 6- 25 tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; analoghi di platino quali cisplatino e

carboplatino; vinblastina; etoposide (VP-16); ifosfamide; mitoxantrone; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrone; teniposide; edatrexato; daunomicina; amminopterina; capecitabina (XELODA®); ib e ronato; CPT-11; inibitore della topoisomerasi RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoidi quali acido retinoico;

5 e sali farmaceuticamente accettabili, acidi e derivati di qualsiasi dei precedenti.

[0078] L'"agente chemioterapico" può anche essere scelto ad esempio, tra: (i) agenti anti-ormonali che agiscono per regolare o inibire l'azione ormonale sui tumori come anti-estrogeni e modulatori dei recettori degli estrogeni selettivi (SERM), inclusi, ad esempio, tamoxifen (incluso NOLVADEX®; tamoxifen citrato), raloxifene, droloxifene, 10 4-idrossitamoxifen, trioxifene, keoxifene, LY117018, onapristone e FARESTON® (toremifina citrato); (ii) inibitori dell'aromatasi che inibiscono l'enzima aromatasi, che regola la produzione degli estrogeni nelle ghiandole surrenali, come ad esempio 4(5)-imidazoli, amminoglutetimmide, MEGASE® (megestrol acetato), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozolo, RIVISOR® (vorozolo), FEMARA® 15 (letrozolo; Novartis) e ARIMIDEX® (anastrozolo; AstraZeneca); (iii) anti-androgeni quali flutamide, nilutamide, bicalutamide, leuprolide e goserelin; nonchè troxacitabina (un analogo di 1,3-diossolano nucleoside citosina); (iv) inibitori della proteina chinasi; (v) inibitori dei lipidi chinasi; (vi) oligonucleotidi antisenso, come quelli che inibiscono l'espressione dei geni nei percorsi di segnalazione implicati nella 20 proliferazione cellulare anerrante, quali ad esempio PKC-alfa, Ralf e H-Ras; (vii) ribozimi quali inibitori dell'espressione di VEGF (ad es. ANGIOZYME®) e inibitori dell'espressione di HER2; (viii) vaccini come vaccini per terapia genica, ad esempio, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® e VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inibiore della topoisomerasi I come LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agenti anti- 25 angiogenici quali bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); e (x) sali farmaceuticamente


Consulente in P.I. n° USBM-041R

accettabili, acidi e derivati di qualsiasi dei precedenti.

[0079] L'"agente chemioterapico" può anche essere scelto ad esempio tra anticorpi terapeutici quali alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab
5 (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG®, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixia) e il coniugato anticorpo-farmaco, gentuzumab ozogamicina (MYLOTARG®, Wyeth).

[0080] Anticorpi monoclonali umanizzati con potenziale terapeutico come agenti chemioterapici in combinazione con un composto in oggetto e suoi stereoisomeri e suoi
10 sali farmaceuticamente accettabili possono ad esempio essere scelti tra: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatuzumab mertansine, cantuzumab mertansine, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gentuzumab ozogamicin, inotuzumab ozogamicin, ipilimumab,
15 labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resyvizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, sipilizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetan,
20 tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleukin, tucosituzumab, umavizumab, urtoxazumab e visilizumab.

[0081] Viene anche fornita una composizione comprendente un composto in oggetto e suoi sali farmaceuticamente accettabili e almeno un veicolo farmaceuticamente accettabile.

25 [0082] La composizione comprendente un composto in oggetto e suoi stereoisomeri e

suoi sali farmaceuticamente accettabili può essere somministrata in vari modi noti, come per via orale, topica, rettale, parenterale, mediante spruzzo per inalazione, o mediante serbatoio impiantato, sebbene la via più adatta in qualsiasi dato caso dipenderà dallo specifico ospite nonché dalla natura e gravità delle affezioni per le quali viene
5 somministrato il principio attivo. Il termine “parenterale” come utilizzato in questo contesto include tecniche di iniezione o infusione sottocutanea, intracutanea, endovenosa, intramuscolare, intrarticolare, intrarteriale, intrasinoviale, intrasternale, intratecale, intralesionale e intracranica. Le composizioni descritte in questo contesto possono opportunamente essere presentate in forma di dosaggio unitario e preparate
10 mediante uno qualsiasi dei metodi ben noti nella tecnica.

[0083] I composti in oggetto e loro stereoisomeri e loro sali farmaceuticamente accettabili possono essere somministrati per via orale in forme di dosaggio solide, come capsule, compresse, pillole, confetti, granuli e polveri, o in forme di dosaggio liquide, come elisir, sciroppi, emulsioni, dispersioni e sospensioni. I composti in oggetto e loro
15 stereoisomeri e loro sali farmaceuticamente accettabili descritti in questo contesto possono anche essere somministrati per via parenterale, in forme di dosaggio liquide sterili, come dispersioni, sospensioni o soluzioni. Altre forme di dosaggio possono anche essere utilizzate per somministrare i composti in oggetto e loro stereoisomeri e loro sali farmaceuticamente accettabili descritti in questo contesto come un unguento,
20 crema, cerotto transdermico o polvere per somministrazione topica, come una formazione di soluzione o sospensione oftalmica, vale a dire gocce oculari, per la somministrazione oculare, come uno spray per aerosol o composizione in polvere per inalazione o somministrazione intranasale, o come una crema, unguento, spray o supposta per somministrazione rettale o vaginale.

25 [0084] Possono essere utilizzate anche capsule in gelatina contenenti il composto e/o

almeno un suo sale farmaceuticamente accettabile descritti in questo contesto e veicoli
polverizzati, come lattosio, amido, derivati di cellulosa, stearato di magnesio, acido
stearico e simili. Diluenti simili possono essere utilizzati per realizzare compresse
5 compresse. Sia le pasticche sia le capsule possono essere fabbricate come prodotti a
rilascio prolungato per fornire un rilascio continuo del medicinale per un periodo di
tempo. Le pasticche compresse possono essere rivestite di zucchero o rivestite con
pellicola per mascherare eventuali sapori sgradevoli e proteggere la pasticca
dall'atmosfera, oppure possono essere entericamente rivestite per la disgregazione
selettiva nel tratto gastrointestinale.

10 [0085] Forme di dosaggio liquide per la somministrazione orale possono inoltre
comprendere almeno un agente scelto tra agenti coloranti e aromatizzanti per aumentare
l'accettazione da parte del paziente.

[0086] In generale, acqua, un olio adatto, soluzione salina, destrosio acquoso (glucosio)
e soluzioni zuccherine correlate e glicoli quali propilenglicole o polietilenglicoli
15 possono essere esempi di veicoli adatti per le soluzioni parenterali. Soluzioni per la
somministrazione parenterale possono comprendere un sale idrosolubile dell' almeno un
composto descritto nel presente contesto, almeno un agente stabilizzante adatto e se
necessario almeno una sostanza tampone. Agenti antiossidanti quali bisolfito di sodio,
solfito di sodio o acido ascorbico, da soli o combinati, possono essere esempi di agenti
20 stabilizzanti adatti. L'acido citrico e suoi sali ed EDTA di sodio possono anche essere
utilizzati come esempi di agenti stabilizzanti adatti. In aggiunta, le soluzioni parenterali
possono inoltre comprendere almeno un conservante scelto, ad esempio, tra benzalconio
cloruro, metil- e propilparabene e clorobutanolo.

[0087] Un veicolo farmaceuticamente accettabile è ad esempio scelto tra veicoli che
25 sono compatibili con i principi attivi della composizione (e in alcune forme di

realizzazione, in grado di stabilizzare i principi attivi) e non nocivi per il soggetto da trattare. Ad esempio, agenti solubilizzanti, come ciclodestrine (che possono formare specifici complessi più solubili con l'almeno un composto e/o l'almeno un sale farmaceuticamente accettabile descritto nel presente contesto) possono essere utilizzati
5 come eccipienti farmaceutici per il rilascio dei principi attivi. Esempi di altri veicoli includono diossido di silicio colloidale, stearato di magnesio, cellulosa, sodio laurilsolfato e pigmenti come D&C Giallo #10. Veicoli farmaceuticamente accettabili adatti sono descritti in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, A. Osol, un testo di riferimento standard nella tecnica.

10 [0088] I composti in oggetto e loro stereoisomeri e loro sali farmaceuticamente accettabili descritti in questo contesto possono essere ulteriormente esaminati per l'efficacia nel trattamento di patologie correlate a Btk mediante saggi *in vivo*. Ad esempio, il composto e/o l'almeno un suo sale farmaceuticamente accettabile descritti in
15 questo contesto possono essere somministrati a un animale (ad esempio un modello di topo) affetto da patologie correlate a Btk ed è possibile accedere ai suoi effetti terapeutici. I risultati positivi in uno o più di tali test sono sufficienti ad aumentare il bagaglio di conoscenze scientifico e quindi sufficiente a dimostrare l'utilità pratica dei composti e/o dei sali testati. Sulla base dei risultati, è possibile anche determinare un intervallo di dosaggio e una via di somministrazione adeguati per gli animali, come gli
20 esseri umani.

[0089] Per la somministrazione mediante inalazione, i composti in oggetto e loro stereoisomeri e loro sali farmaceuticamente accettabili possono essere opportunamente rilasciati sotto forma di una presentazione di spray per aerosol da imballi pressurizzati o nebulizzatori. I composti in oggetto e loro stereoisomeri e loro sali farmaceuticamente
25 accettabili possono anche essere rilasciati come polveri, che possono essere formulate e

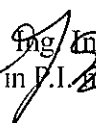
la composizione di polvere può essere inalata con l'ausilio di un dispositivo inalatore di polvere per insufflazione. Un sistema di rilascio esemplificativo per l'inalazione può essere un aerosol per inalazione a pre-dosato (MDI), che può essere formulato come sospensione o soluzione di un composto in oggetto e suoi stereoisomeri e suoi sali farmaceuticamente accettabili descritti in questo contesto in almeno un propellente
5 adatto scelto, ad esempio, tra fluorocarburi e idrocarburi.

[0090] Per la somministrazione oculare, una preparazione oftalmica può essere formulata con una percentuale di peso appropriata di una soluzione o sospensione del composto in oggetto e suoi stereoisomeri e suoi sali farmaceuticamente accettabili in un
10 veicolo oftalmico adatto, in modo tale che il composto in oggetto e suoi stereoisomeri e suoi sali farmaceuticamente accettabili vengano tenuti a contatto con la superficie oculare per un sufficiente periodo di tempo per consentire al composto di penetrare nelle regioni corneale e interna dell'occhio.

[0091] Forme di dosaggio farmaceutico utili per la somministrazione dei composti in
15 oggetto e loro stereoisomeri e loro sali farmaceuticamente accettabili descritti in questo contesto includono, tuttavia senza limitazione, capsula di gelatina dura e molle, compresse, iniettabili parenterali e sospensioni orali.

[0092] Il dosaggio somministrato dipenderà da fattori quali l'età, lo stato di salute e il peso del ricevente, l'estensione della patologia, il tipo di trattamento contemporaneo, se
20 presente, frequenza di trattamento e natura dell'effetto desiderato. In generale, un dosaggio giornaliero del principio attivo può variare ad esempio da 0,1 a 2000 milligrammi al giorno. Ad esempio, 10-500 milligrammi una o più volte al giorno possono essere efficaci per ottenere i risultati desiderati.

[0093] In alcune forme di realizzazione, un vasto numero di capsule può essere
25 preparato riempiendo capsule standard di gelatina dura a due parti ciascuna con ad

Ing.  Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

esempio 100 milligrammi del composto in oggetto e suoi stereoisomeri e suoi sali farmaceuticamente accettabili descritti in questo contesto in polvere, 150 milligrammi di lattosio, 50 milligrammi di cellulosa e 6 milligrammi di stearato di magnesio.

[0094] In alcune forme di realizzazione, una miscela del composto, suoi stereoisomeri e suoi sali farmaceuticamente accettabili e un olio digeribile come olio di soia, olio di semi di cotone oppure olio d'oliva può essere preparata e iniettata per mezzo di una pompa volumetrica nella gelatina per formare capsula di gelatina molle contenenti 100 milligrammi del principio attivo. Le capsule vengono lavate e asciugate.

[0095] In alcune forme di realizzazione, un vasto numero di compresse può essere preparato mediante procedure tradizionali di modo che l'unità di dosaggio comprenda, ad esempio, 100 milligrammi del composto, suoi stereoisomeri e suoi sali farmaceuticamente accettabili, 0,2 milligrammi di biossido di silicio colloidale, 5 stearato di magnesio, 275 milligrammi di cellulosa microcristallina, 11 milligrammi di amido e 98,8 milligrammi di lattosio. Rivestimenti appropriati possono essere applicati per aumentare la palatabilità o ritardare l'assorbimento.

[0096] In alcune forme di realizzazione, una composizione parenterale adatta per la somministrazione mediante iniezione può essere preparata agitando l'1,5% in peso del composto e/o almeno un enantiomero, diastereomero o suo sale farmaceuticamente accettabile nel 10% in volume di propilenglicole. La soluzione viene portata al volume atteso con acqua per iniezione e sterilizzata.

[0097] In alcune forme di realizzazione, una sospensione acquosa può essere preparata per la somministrazione orale. Ad esempio, ogni 5 millilitri di una sospensione orale comprendente 100 milligrammi di composto finemente suddiviso, suoi stereoisomeri e suoi sali farmaceuticamente accettabili, possono essere utilizzati 100 milligrammi di sodio carbossimetilcellulosa, 5 milligrammi di benzoato di sodio, 1,0 grammo di

soluzione di sorbitolo, U.S.P., e 0,025 millilitri di vanillina.

[0098] Le stesse forme di dosaggio possono essere generalmente utilizzate quando il composto, suoi stereoisomeri e suoi sali farmaceuticamente accettabili viene somministrato gradualmente o insieme ad almeno un altro agente terapeutico. Quando i
5 farmaci vengono somministrati in combinazione, la forma di dosaggio e la via di somministrazione devono essere scelte in base alla compatibilità dei farmaci combinati. Pertanto, il termine co-somministrazione è inteso a includere la somministrazione di almeno due agenti contemporaneamente o sequenzialmente, o in alternativa come una combinazione di dosi fissa degli almeno due componenti attivi.

10 [0099] I composti, loro stereoisomeri e loro sale farmaceuticamente accettabile descritti in questo contesto possono essere somministrati come unico principio attivo o in combinazione con almeno un secondo principio attivo scelto, ad esempio, tra altri principi attivi noti per essere utili nel trattamento di patologie correlate a Btk in un paziente.

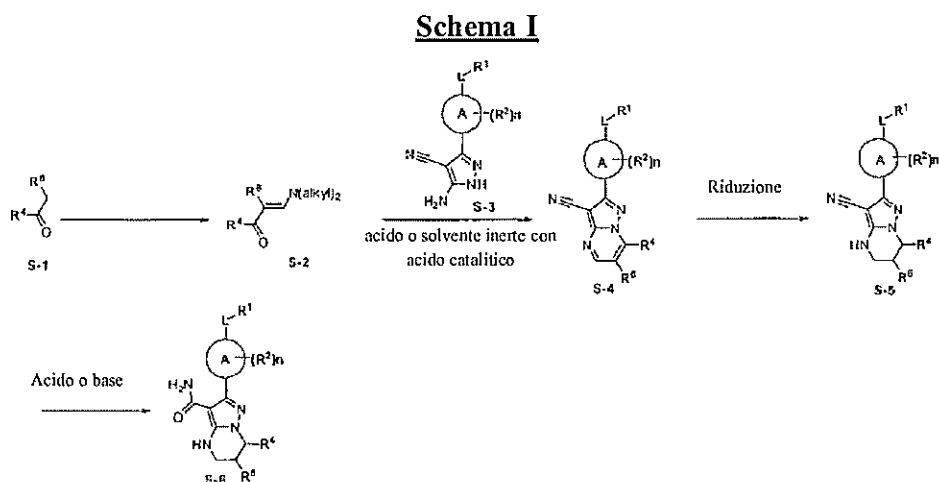
15 [0100] È chiaro che gli esempi e le forme di realizzazione descritti in questo contesto sono solo a scopo illustrativo e che alla loro luce possono essere effettuate varie modifiche o variazioni da parte dell'esperto della tecnica, tutte rientranti nello spirito e nell'ambito della presente domanda e nell'ambito delle rivendicazioni allegate. Tutte le pubblicazioni, brevetti e domande di brevetto menzionati in questo contesto sono
20 incorporati per riferimento nella loro interezza a tutti gli effetti.

SCHEMA DI REAZIONE GENERALE PER LA PREPARAZIONE DI COMPOSTI

[0101] I composti in oggetto e loro sali farmaceuticamente accettabili possono essere preparati da (a) materiali di partenza disponibili in commercio, (b) materiali di partenza
25 noti che possono essere preparati come descritto nelle procedure di letteratura, (c) nuovi

intermedi descritti negli schemi e nelle procedure sperimentali in questo contesto. Nel realizzare i composti dell'invenzione, l'ordine delle fasi sintetiche può essere variato per aumentare la resa del prodotto desiderato. Alcuni dei composti della presente invenzione possono essere generati mediante i metodi illustrati nei seguenti schemi di

5 reazione e nella loro descrizione.



[0102] Lo Schema I precedente mostra una via di sintesi generale che viene utilizzata per la preparazione del composto S-6 della presente invenzione, in cui A, R₁, R₂, R₄, R₆, L e n sono come descritto in questo contesto. La reazione di chetone metilico S-1 in acetali di N,N-dialchilformammidi o acetali di N,N -dialchilacetammide a temperatura di riflusso per diverse ore ha dato 3-dialchilammino-1-(arile, eteroarile o alchile)-2-propen-1-one S-2. L'intermedio S-3 può essere preparato mediante metodi sostanzialmente simili a quelli descritti nella pubblicazione di brevetto internazionale n. WO 2001/019829 e n.WO 2011/046964. La reazione dell'intermedio S-3 e un 3-dialchilammino-1-(arile, eteroarile o alchile)-2-propen-1-one appropriatamente sostituito S-2 in acido debole come acido acetico o in un solvente inerte come toluene, acetonitrile o dimetossietano con acido catalitico, a 80 °C a temperatura di riflusso per diverse ore ha dato il composto nitrilico S-4. La riduzione dell'anello pirimidinico con

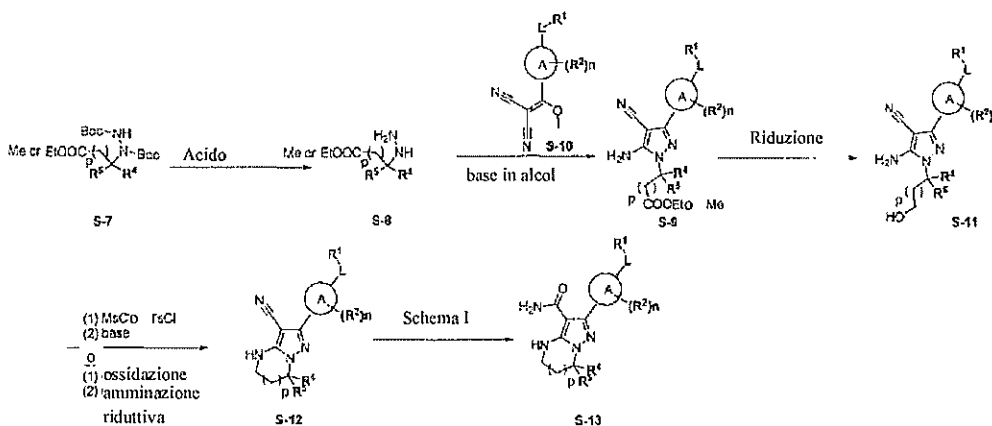
10

15

Ines Sangiacomo
Consulente in P.R. n° USBM-041R

agenti riducenti quali boroidruro di sodio (NaBH_4), Pd/C o NaBH_4 seguito da Pd/C ha dato tetraidropirazolopirimidina **S-5** e la successiva idrolisi del nitrile in condizioni alcaline come NaOH o KOH più H_2O_2 in alcool, o in condizione acida come H_3PO_4 , H_2SO_4 o $\text{BF}_3 \cdot \text{HOAc}$, ha dato la carbossammide **S-6**.

Schema II



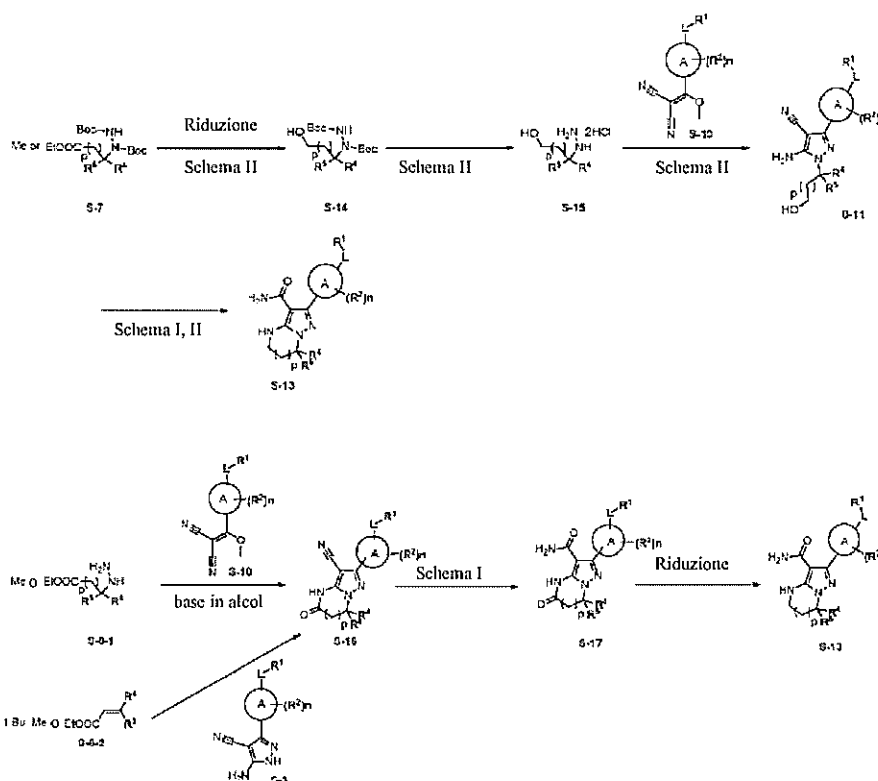
5 [0103] Lo Schema II descrive una via di sintesi generale per preparare carbossammide **S-13**, dove A, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , L, n e p sono come descritto in questo contesto. L'idrazina protetta **S-7** nota può essere convenientemente preparata mediante i metodi descritti in letteratura (J. Med. Chem. 1992, 35, 2392). La deprotezione con acido, seguita dalla condensazione di questo blocco strutturale con l'intermedio **S-10** (descritto anche nella

10 pubblicazione di brevetto internazionale n. WO 2001/019829 e n. WO 2011/046964) in solvente alcalino come TEA/etanolo ha dato l'estere di pirazolo **S-9**. L'alcol pirazolico **S-11** può essere preparato da un estere **S-9** attraverso un processo di riduzione. Gli agenti riducenti che possono essere utilizzati per questo processo includono, tuttavia senza limitazione, LiBH_4 , NaBH_4 e super idruro. *N*-alchilazione intramolecolare o

15 amminazione riduttiva hanno dato i nitrili **S-12**, che sono stati convertiti in carbossammide **S-13** mediante gli stessi metodi descritti nello Schema I.

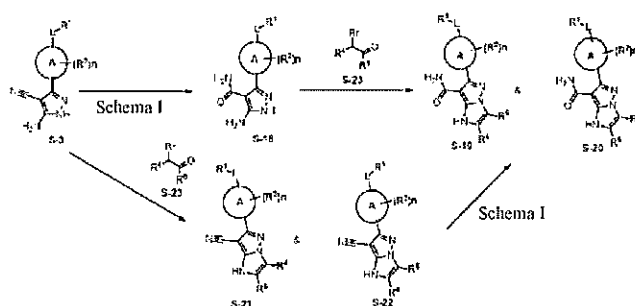
Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

Schema III



[0104] Lo Schema III descrive vie alternative per preparare la carbossammide S-13.

Schema IV

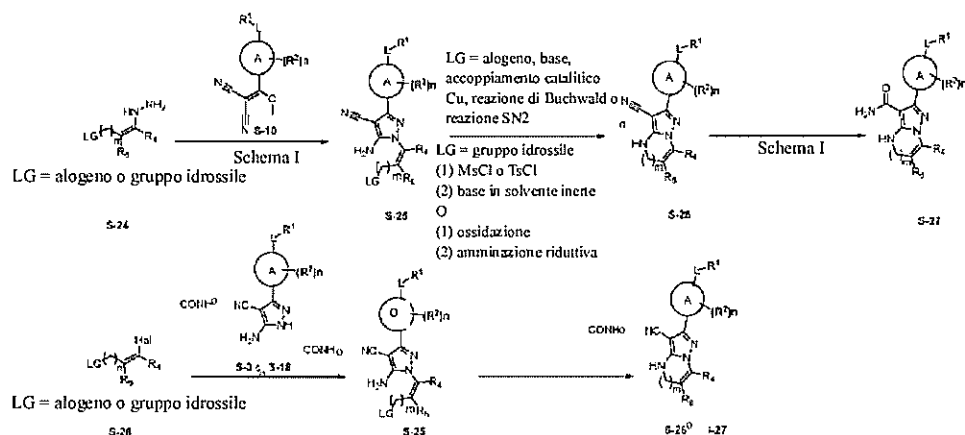


[0105] Lo Schema IV precedente mostra vie di sintesi generali che sono state utilizzate per la preparazione dei composti S-19 e S-20 della presente invenzione, in cui A, R₁, R₂, R₄, R₆, L e n sono come descritto in questo contesto. L'idrolisi del nitrile S-3 ha dato carbossammide S-18 mediante gli stessi metodi descritti nello Schema I. La

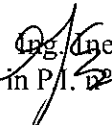
Ing. Enes Sangiacomo
Consulente in P.I. n° 2/85BM-041R

ciclizzazione di pirazolo carbossammide **S-18** o pirazolo nitrile **S-3** con alochetone **S-23** disponibile in commercio o preparato ha dato i regioisomeri **S-19** e **S-20** o **S-21** e **S-22**. I nitrili **S-21** e **S-22** sono stati idrolizzati a dare le carbossammidi **S-19** e **S-20** secondo lo Schema I.

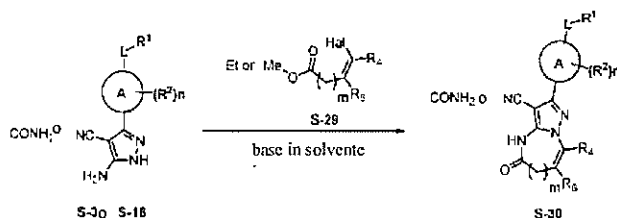
Schema V



5 [0106] Lo Schema V precedente mostra vie di sintesi generali che sono state utilizzate per la preparazione del composto **S-27** della presente invenzione, in cui A, R₁, R₂, R₄, R₆, L, m e n sono come descritto in questo contesto. Il pirazolo **S-25** è stato preparato mediante ciclizzazione dell'intermedio **S-10** con l'idrazina **S-24** disponibile in commercio o preparata in alcol secondo una delle fasi dello Schema II. La ciclizzazione
 10 intramolecolare dell'intermedio **S-25** è stata effettuata con il processo comprendente, tuttavia senza limitazione, accoppiamento catalitico Cu, reazione di Buchwald, reazione SN2 o amminazione riduttiva. Infine, nitrile **S-26** è stato idrolizzato a dare carbossammide **S-27** secondo lo Schema I. In alternativa, la sostituzione nucleofila, seguita da ciclizzazione intramolecolare, ha dato carbossammide **S-27**.

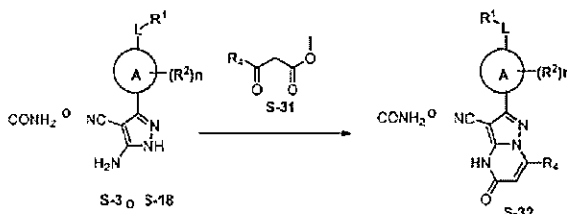

 Luigi Sangiacomo
 Consulente in P.I. n° USBM-041R

Schema VI

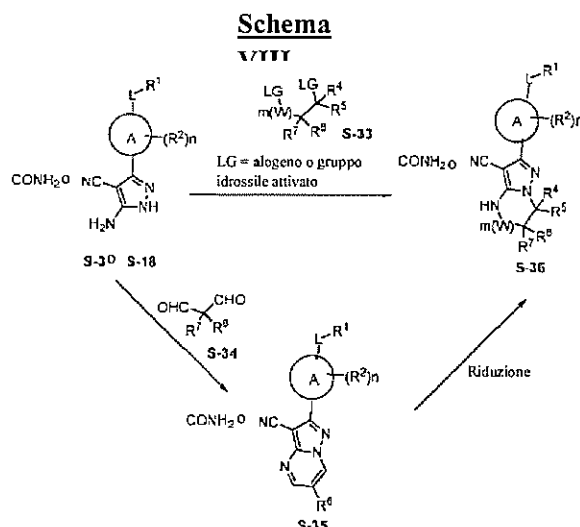


[0107] Lo Schema VI precedente mostra una via di sintesi generale che è stata utilizzata per la preparazione del composto S-30 della presente invenzione, in cui A, R₁, R₂, R₄, R₆, L, m e n sono come descritto in questo contesto. L'ammide intramolecolare S-30 è stata preparata riscaldando la miscela di nitrile S-3 o carbossammide S-18 ed estere S-29 in solvente inerte come DMF con la presenza di una base come K₂CO₃ e TEA.

Schema VII



[0108] Lo Schema VII precedente mostra una via di sintesi generale che è stata utilizzata per la preparazione del composto S-32 della presente invenzione, in cui A, R₁, R₂, R₄, L e n sono come descritto in questo contesto. L'ammide S-32 è stata preparata riscaldando la miscela di nitrile S-3 o carbossammide S-18 e β-chetoestere S-31 in un acido debole come acido acetico o in un solvente inerte come toluene, acetonitrile o dimetossietano con acido catalitico.



[0109] Lo Schema VIII precedente mostra una via di sintesi generale che è stata utilizzata per la preparazione del composto S-36 della presente invenzione, in cui A, R₁, R₂, R₆, R₇, L, W, m e n sono come descritto in questo contesto. La ciclizzazione intermolecolare del nitrile S-3 o la carbossammide S-18 e dell'intermedio S-33 disponibile in commercio o preparato è stata effettuata in solvente inerte come DMF con la presenza di una base come K₂CO₃ e TEA per dare il composto S-36. In alternativa, la condensazione di nitrile S-3 o della carbossammide S-18 con dialdeide S-34, seguita da riduzione, ha dato il composto S-36.

ESEMPI

[0110] Gli esempi di seguito sono intesi essere meramente esemplificativi e non devono essere considerati essere limitativi in alcun modo. Ci si è impegnati per assicurare la precisione rispetto ai numeri utilizzati (ad esempio quantità, temperatura, eccetera), ma occorre tener conto di alcuni errori e deviazioni sperimentali. Salvo diversa indicazione, la temperatura è in gradi Centigradi. I reagenti sono stati acquistati da fornitori commerciali quali Sigma-Aldrich, Alfa Aesar o TCI e sono stati utilizzati senza ulteriore purificazione, salvo diversamente indicato.

[0111] Salvo diversa indicazione, le reazioni illustrate di seguito sono state eseguite a pressione positiva di azoto o argon o con un tubo di essiccamento in solventi anidri, e le

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.T. n° USBM-041R

beute di reazione erano tipicamente dotate di setti in gomma per l'introduzione di substrati e reagenti mediante siringa; gli articoli in vetro erano altresì essiccati in forno e/o essiccati a caldo.

[0112] Gli spettri ¹H NMR sono stati registrati su uno strumento Agilent funzionante a 400 MHz. Gli spettri ¹H-NMR sono stati ottenuti utilizzando CDCl₃, CD₂Cl₂, CD₃OD, D₂O, d₆-DMSO, d₆-acetone o (CD₃)₂CO come solvente e tetrametildisilano (0,00 ppm) o solvente residuo (CDCl₃: 7,25 ppm; CD₃OD: 3,31 ppm; D₂O: 4,79 ppm; d₆-DMSO: 2,50 ppm; d₆-acetone: 2,05; (CD₃)₂CO: 2,05) come standard di riferimento. Quando sono riportate molteplicità di picchi, vengono utilizzate le seguenti abbreviazioni: s (singoletto), d (doppietto), t (tripletto), q (quartetto), qn (quintupletto), sx (sestupletto) m (multipletto), br (ampliato), dd (doppietto di doppietti), dt (doppietto di tripletti). Le costanti di accoppiamento, quando fornite, sono riportate in Herz (Hz).

[0113] Spettrometro LC-MS (Agilent 1260) Rivelatore: MWD (190-400 nm), Rivelatore di massa: 6120 SQ

15 Fase mobile: A: acetonitrile con lo 0,1% di acido formico, B: acqua con lo 0,1% di acido formico Colonna: Poroshell 120 EC-C18, 4,6x50 mm, 2,7 μm

Metodo del gradiente: Flusso: 1,8 mL/min

| Tempo (min) | A (%) | B (%) |
|-------------|-------|-------|
| 0,00 | 5 | 95 |
| 1,5 | 95 | 5 |
| 2,0 | 95 | 5 |
| 2,1 | 5 | 95 |
| 3,0 | 5 | 95 |

[0114] HPLC preparativa è stata condotta su una colonna (150 × 21,2 mm DI, 5 μm,

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

Gemini NX-C18) a una portata di 20 mL/min, volume di iniezione 2 mL, a temperatura ambiente e rilevazione UV a 214 nm e 254 nm.

[0115] Nei seguenti esempi, vengono utilizzate le seguenti abbreviazioni:

Soluzione salina

- 5 Soluzione acquosa satura di cloruro di sodio
- | | |
|-------------------------------|---|
| BnNH ₂ | Benzilammina |
| CbzCl | Benzil cloroformato |
| DCM | Diclorometano |
| DCE | 1,2-dicloroetano |
| 10 DIEA | <i>N,N</i> -diisopropilettilammina |
| DMF | <i>N,N</i> -dimetilformammide |
| DMF-DMA | <i>N,N</i> -dimetilformammide dimetilacetale |
| DMAP | <i>N,N</i> -dimetilpiridin-4-ammina |
| DCC | <i>N,N'</i> -dicicloesilcarbodiimmide |
| 15 DHP | 3,4-diidro-2H-pirano |
| EA | Etilacetato |
| HATU | O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio esafluorofosfato |
| HOAc | Acido acetico |
| H ₂ O ₂ | Soluzione di perossido di idrogeno al 30% (p/p) in H ₂ O |
| 20 IPA | Isopropanolo |
| MTBE | Metil-terz-butyl-etero |
| MsCl | Metansolforil cloruro |
| NBS | <i>N</i> -Bromosuccinimmide |
| Pd/C | Palladio su polvere di carbonio |
| 25 Pd(OH) ₂ /C | Idrossido di palladio su polvere di carbonio |

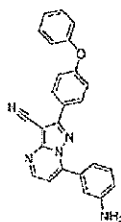
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I./n° USBM-041R

| | |
|---------------------|---|
| PE | Etere di petrolio |
| PPh ₃ | Trifenilfosfina |
| Pre-TLC | Cromatografia in strato sottile preparata |
| sat. | Saturo |
| 5 Tf ₂ O | Anidride trifluorometansolfonica |
| THF | Tetraidrofurano |
| TEA | Trietilammina |
| TMSCHN ₂ | (Trimetilsilil)diazometano |
| TMSCl | Clorotrimetilsilano |

10 **Esempio 1: sintesi dei composti 1-4**

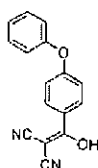
Composto 1: 7-(3-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile

[0116]



Fase 1: 2-(idrossi(4-fenossifenil)metilene)malononitrile

15 [0117]



[0118] Una soluzione di acido 4-fenossibenzoico (300 g, 1,4 mol) in SOCl₂ (1,2 L) è stata agitata a 80 °C sotto N₂ per 3 ore. La miscela è stata concentrata nel vuoto per dare l'intermedio (315 g) che è stato utilizzato per la fase successiva senza ulteriore

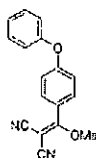
Ingeg. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° 2458BM-041R

purificazione.

[0119] A una soluzione di propandinitrile (89,5 g, 1355 mmol) e DIEA (350 g, 2710 mmol) in THF (800 mL) è stata addizionata goccia a goccia una soluzione dell'intermedio (315 g) in toluene (800 mL) a 0~5 °C per 2 ore. La miscela risultante è stata lasciata riscaldare a TA e agitata per 16 ore. La reazione è stata raffreddata con acqua (2,0 L) ed estratta con EA (2,0 L x 3). Gli strati organici combinati sono stati lavati con 1000 mL di 3 N di soluzione acquosa di HCl, soluzione salina (2,0 L x 3), essiccati su Na₂SO₄ e concentrati per dare il prodotto grezzo (330 g, 93%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺262,9.

Fase 2: 2-(metossi(4-fenossifenil)metilene)malononitrile

[0120]

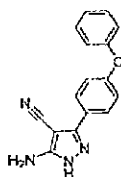


[0121] Una soluzione di 2-(idrossi(4-fenossifenil)metilene)malononitrile (50 g, 190,8 mmol) in CH(OMe)₃ (500 mL) è stata riscaldata a 75 °C per 16 ore. Quindi, la miscela è stata concentrata in un residuo e lavata con MeOH (50 mL) per dare 25 g (47,5%) di 2-(metossi(4-fenossifenil)metilene)malononitrile come solido giallo. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,22-7,06 (m, 4H), 3,93 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 276,9.

Fase 3: 5-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrile

20 [0122]

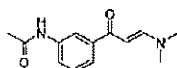
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.A. n° 2/5
ESBM-04TR



[0123] A una soluzione di 2-(metossi(4-fenossifenil)metilene)malononitrile (80 g, 290 mmol) in etanolo (200 mL) è stato addizionato idrato di idrazina (20 mL). La miscela è stata agitata a TA per 16 ore, quindi è stata concentrata per dare il prodotto grezzo e lavata con MeOH (30 mL) per dare 55 g (68,8%) di 5-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrile come solido biancastro. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12,11 (br s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12-7,04 (m, 4H), 6,43 (br s, 2H).

Fase 4: (E)-N-(3-(3-(dimetilammino)acriloil)fenil)acetammide

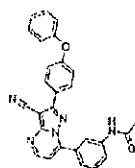
10 [0124]



[0125] Una soluzione di *N*-(3-acetilfenil)acetammide (1,77 g, 10,0 mmol) in DMF-DMA (6 mL) con setaccio molecolare (10 porzioni) è stata agitata a 100 °C sotto N₂ per 2 ore. La miscela è stata concentrata e lavata con MTBE (30 mL) per dare 2,1 g (90%) di (*E*)-*N*-(3-(3-(dimetilammino)acriloil)fenil)acetammide come solido giallo.

Fase 5: N-(3-(3-ciano-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)acetammide

[0126]

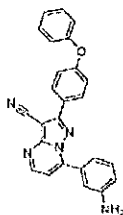


[0127] A una soluzione di (*E*)-*N*-(3-(3-(dimetilammino)acriloil)fenil)acetammide (46 mg, 0,2 mmol) in HOAc (5 mL) è stato addizionato 5-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-

pirazolo-4-carbonitrile (55 mg, 0,2 mmol). La miscela è stata agitata a 118 °C per 4 ore. Quindi, la miscela è stata concentrata in un residuo e ripartita tra etilacetato (100 mL) e soluzione salina (100 mL). Lo strato organico è stato separato, lavato con soluzione salina (2 x 100 mL), essiccato su solfato di sodio e concentrato per dare 80 mg (90%) di
5 *N*-(3-(3-ciano-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)fenil)acetammide come olio incolore. MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 446.

Fase 6: 7-(3-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carbonitrile

[0128]

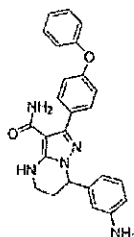


10 [0129] A una soluzione di *N*-(3-(3-ciano-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)fenil)acetammide (285 mg, 0,64 mmol) in etanolo (6 mL) è stato addizionato HCl (3 mL). La miscela è stata agitata a 75 °C per 3 ore. Concentrata per dare 250 mg (97%) di
7-(3-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carbonitrile come solido giallo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,90 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,67 (br s,
15 2H), 8,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,48-7,44 (m, 3H), 7,25-7,18 (m, 3H), 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 404.

Composto 2: 7-(3-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carbossammide

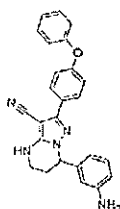
20 [0130]

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R



Fase 1: 7-(3-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile

[0131]

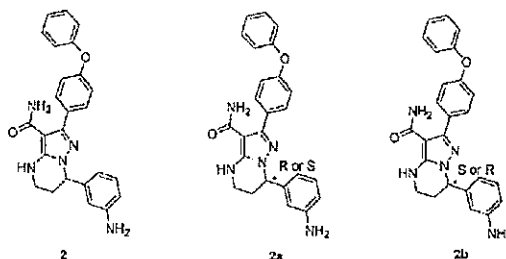


5

[0132] A una soluzione di 7-(3-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (150 mg, 0,372 mmol) in etanolo (10 mL) è stato addizionato NaBH₄ (70 mg, 1,86 mmol). La miscela è stata agitata a TA per 16 ore e a 60 °C per 2 ore. Quindi, la miscela è stata concentrata in un residuo e ripartita tra EA (50 mL) e soluzione salina (40 mL). Lo strato organico è stato separato dallo strato acquoso, lavato con soluzione salina (50 mL × 2), essiccato su Na₂SO₄ e concentrato per dare 135 mg (grezzo) di 7-(3-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile come solido giallo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 408.

15 **Fase 2: 7-(3-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide**

[0133]



[0134] A una soluzione di 7-(3-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (130 mg, 0,32 mmol) in DMSO (2 mL) ed etanolo (2 mL) è stata addizionata una soluzione di 5 N di soluzione acquosa di NaOH (1 mL) e H₂O₂ (1 mL). La miscela è stata agitata a 60 °C per 30 minuti, concentrata e ripartita tra EA (100 mL) e soluzione salina (100 mL). Lo strato organico è stato separato, lavato con soluzione salina (3×100 mL), essiccato su Na₂SO₄ e purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice eluendo con PE/EA per dare 35 mg (26%) di 7-(3-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide come solido giallo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,23-6,21 (m, 2H), 5,30-5,25 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,30-3,28 (m, 1H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 426.

[0135] Il composto 2 è stato separato in due stereoisomeri enantiomerici, il composto 2a (picco 1, R o S, tempo di ritenzione a 8,94 min. nell'analisi chirale) e il composto 2b (picco 2, S o R, tempo di ritenzione a 10,11 min. nell'analisi chirale) mediante HPLC preparativa chirale. Le condizioni di separazione chirale sono mostrate di seguito.

| | |
|--------------------|----------------|
| Colonna | CHIRALCEL AS-H |
| Dimensione colonna | 2 cm × 25 cm |
| Iniezione | 2 mL |

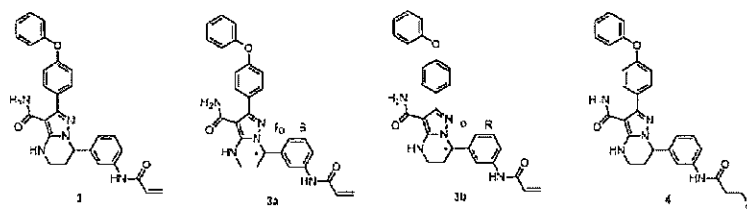
Dg. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

| | |
|--------------------------|-------------------------------|
| Colonna | CHIRALCEL AS-H |
| Fase mobile | CO ₂ /MeOH = 70/30 |
| Portata | 45 mL/min |
| Lunghezza d'onda | UV 210 nm |
| Temperatura | 35 °C |
| Soluzione campione | 6 mg/mL in fase mobile |
| Apparecchiatura Prep-SFC | DAICEL-SFC |

[0136] Le condizioni di analisi chirale sono mostrate di seguito.

| | |
|--------------------|--|
| Colonna | CHIRALPAK AD-H |
| Dimensione colonna | 0,46 cm D.I. × 15 cm L, 5 µm |
| Iniezione | 2 µL |
| Fase mobile | n-esano/EtOH (0,1% trietilamina) = 50/50 (v/v) |
| Portata | 1,0 mL/min |
| Lunghezza d'onda | UV 214, 254 nm |

[0137] Composto 3 e 4: 7-(3-acrilammido fenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetra idropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide e 7-(3-(3-cloropropanammido)fenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide



5 [0138] A una soluzione di 7-(3-ammino fenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidro

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. USBM 041R

pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (30 mg, 0,071 mmol) in DCM (2 mL) è stata addizionata piridina (0,2 mL). Quindi, è stato addizionato cloruro di acrilile (6 mg, 0,084 mmol) goccia a goccia. La miscela è stata agitata a TA per 0,5 ore e ripartita tra DCM (20 mL) e soluzione salina (20 mL). Lo strato organico è stato separato dallo strato acquoso, lavato con soluzione salina (2x20 mL), essiccato su Na₂SO₄ e purificato mediante TLC preparativa (DCM/CH₃OH = 10/1) per dare 1,82 mg (5,38%) di 7-(3-acrilammidofenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide come solido bianco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,34-7,26 (m, 4H), 7,10 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,04-6,95 (m, 4H), 6,84 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,39-6,25 (m, 2H), 5,69 (dd, *J* = 2,4, 9,6 Hz, 1H), 5,47-5,44 (m, 1H), 3,38-3,31 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,52-2,42 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 1H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 480.

[0139] 2,21 mg di sottoprodotto 7-(3-(3-cloropropanammido)fenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide come solido bianco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,42-7,30 (m, 4H), 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,09-7,01 (m, 4H), 6,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,53-5,48 (m, 1H), 3,85 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 1H), 2,83 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,60-2,44 (m, 1H), 2,33-2,22 (m, 1H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 516,2.

[0140] Il composto **3a** (picco 1, R o S, tempo di ritenzione a 4,45 min.) e **3b** (picco 2, R o S, tempo di ritenzione a 7,41 min.) sono stati preparati da **2a** e **2b** secondo la stessa procedura del composto **3**.

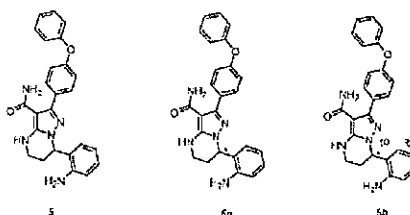
[0141] Le condizioni di analisi chirale sono mostrate di seguito.

| | |
|--------------------|------------------------------|
| Colonna | CHIRALPAK AD-H |
| Dimensione colonna | 0,46 cm D.I. × 15 cm L, 5 μm |

| | |
|------------------|---|
| Colonna | CHIRALPAK AD-H |
| Iniezione | 2 uL |
| Fase mobile | n-esano/EtOH (0,1% trietilammina) = 50/50 (v/v) |
| Portata | 1,0 mL/min |
| Lunghezza d'onda | UV 254 nm |

Composto 5: 7-(2-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

[0142]



[0143] Il prodotto desiderato è stato preparato da 1-(2-nitrofenil)etanone e 5-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrile secondo le stesse procedure di 7-(3-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (da fase 4 a fase 5), composto **2** (fase 1 e 2) e composto **68** (fase 8) in condizioni appropriate riconosciute da un esperto della tecnica. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,48-7,44 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 4H), 6,92 (td, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,75 (br s, 1H), 6,64 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,46 (td, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,23 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 5,57-5,52 (m, 1H), 5,19 (br s, 2H), 3,27-3,17 (m, 1H), 2,93 (td, *J* = 2,8, 12,0 Hz, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,10-2,05 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 426,0.

[0144] Il composto **5** è stato separato in due stereoisomeri enantiomerici, il composto **5a** (picco 1, R o S, tempo di ritenzione a 7,30 min. nell'analisi chirale) e il composto **5b** (picco 2, S o R, tempo di ritenzione a 9,68 min. nell'analisi chirale) mediante HPLC

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM 041R

preparativa chirale. Le condizioni di separazione chirale sono mostrate di seguito.

| | |
|--------------------------|------------------------|
| Colonna | CHIRALCEL OD-H |
| Dimensione colonna | 3 cm × 25 cm |
| Iniezione | 8 mL |
| Fase mobile | Esano/IPA = 50/50 |
| Portata | 20 mL/min |
| Lunghezza d'onda | UV 254 nm |
| Temperatura | 35 °C |
| Soluzione campione | 4 mg/mL in fase mobile |
| Apparecchiatura Prep-SFC | DAICEL-YMC |

Le condizioni di analisi chirale sono mostrate di seguito.

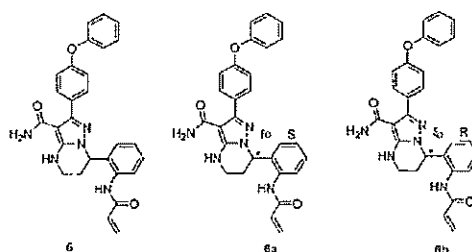
[0145]

| | |
|--------------------|------------------------|
| Colonna | CHIRALPAK IC |
| Dimensione colonna | 0,46 cm D.I. × 15 cm L |
| Iniezione | 2 uL |
| Fase mobile | MeOH = 100 (v/v) |
| Portata | 1,0 mL/min |
| Lunghezza d'onda | UV 254 nm |

5 **Composto 6: 7-(2-acrilammidofenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide**

[0146]

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R



[0147] Il composto desiderato è stato preparato dal composto **5** e cloruro di acrilioile secondo la stessa procedura del composto **3**. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,81 (s, 1H), 7,50-7,32 (m, 5H), 7,26 (td, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,21-7,08 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 6,60 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1 H), 6,24 (dd, *J* = 17,0, 1,9 Hz, 1H), 5,77-5,74 (m, 2H), 3,26-3,22 (m, 1H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 480.

[0148] Il composto **6a** (picco 1, R o S, tempo di ritenzione a 4,02 min.) e **6b** (picco 2, R o S, tempo di ritenzione a 6,68 min.) sono stati preparati da **5a** e **5b** secondo la stessa procedura del composto **3**.

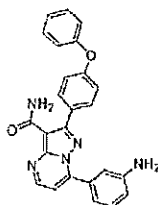
10 [0149] Le condizioni di analisi chirale sono mostrate di seguito.

| | |
|--------------------|---|
| Colonna | CHIRALPAK AD-H |
| Dimensione colonna | 0,46 cm D.I. × 15 cm L, 5 μm |
| Iniezione | 2 μL |
| Fase mobile | n-esano/EtOH (0,1% trietilammina) = 70/30 (v/v) |
| Portata | 1,0 mL/min |
| Lunghezza d'onda | UV 214, 254 nm |

Esempio 2: sintesi dei composti 7 e 8

Composto 7: 7-(3-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossamide

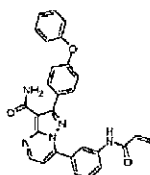
[0150]



[0151] A una soluzione di 7-(3-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidro
pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (4 mg, 0,01 mmol) in DCE (2 mL) è stato
addizionato MnO₂ attivo (100 mg, 1,15 mmol). La miscela è stata agitata a 75 °C per 2
5 ore e filtrata. Il filtrato è stato purificato mediante TLC preparativa (DCM/CH₃OH =
10/1) per dare 2 mg (50%) di 7-(3-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-
a]pirimidina-3- carbossammide come solido giallo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄ and
CDCl₃-d₁) δ 8,62 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,31-
7,26 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 4H), 6,90-6,86
10 (m, 1H).

**Composto 8: 7-(3-acrilammidofenil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-
carbossammide**

[0152]



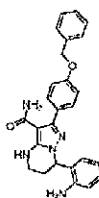
15 [0153] A una soluzione di 7-(3-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-
a]pirimidina-3-carbossammide (100 mg, 0,24 mmol) in DCM (10 mL) è stata
addizionata TEA (3 gocce) seguita da cloruro di acrilile (32 mg, 0,36 mmol). La
miscela è stata agitata a TA per 1 min. e ripartita tra DCM (50 mL) e soluzione salina
(50 mL). Lo strato organico è stato separato dallo strato acquoso, essiccato su Na₂SO₄,
20 concentrato e purificato mediante TLC preparativa (DCM/CH₃OH = 10/1) per dare 12

Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

mg (11%) di 7-(3-acrilammido fenil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide come solido bianco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,42 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,42-7,37 (m, 3H), 7,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,44 (dd, $J = 10,1, 16,9$ Hz, 1H), 6,26 (dd, $J = 1,6, 16,9$ Hz, 1H), 5,76 (dd, $J = 1,6, 10,1$ Hz, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 476.

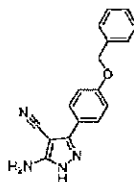
Esempio 3: sintesi dei composti 9-10

Composto 9: 7-(2-amminofenil)-2-(4-(benzilossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidro
pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide
[0154]



Fase 1, 2, 3: 5-ammino-3-(4-(benzilossi)fenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrile

[0155]



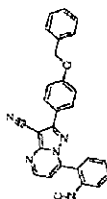
15

[0156] Il prodotto desiderato è stato preparato da acido 4-(benzilossi)benzoico secondo le stesse procedure (da fase 1 a 3) di 5-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrile in condizioni appropriate riconosciute da un esperto della tecnica. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,01 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,39 (br s, 2H) e 5,16 (s, 2H).

20

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P. n.° DISBM-041R

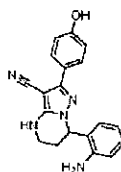
Fase 4, 5: 2-(4-(benzilossi)fenil)-7-(2-nitrofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile
[0157]



[0158] Il prodotto desiderato è stato preparato da 1-(2-nitrofenil)etanone e 5-ammino-3-(4-(benzilossi)fenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrile secondo le stesse procedure (fase 4 e
5 fase 5) di N-(3-(3-ciano-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)acetammide in condizioni appropriate riconosciute da un esperto della tecnica.

Fase 6: 7-(2-amminofenil)-2-(4-idrossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

[0159]



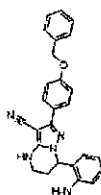
10

[0160] A una soluzione di 2-(4-(benzilossi)fenil)-7-(2-nitrofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (2 g, 4,47 mmol), in CH₃OH (20 mL) e DCM (20 mL) è stato addizionato il 10% p/p di Pd/C (300 mg). La miscela è stata agitata a TA sotto H₂ per 16 ore. Filtrata e purificata mediante cromatografia su colonna su gel di silice
15 (eluizione con DCM/CH₃OH) per dare 0,92 g (62%) di 7-(2-amminofenil)-2-(4-idrossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile come solido giallo. MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 331,9.

Fase 7: 7-(2-amminofenil)-2-(4-(benzilossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile

20 [0161]

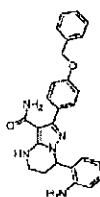
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R



[0162] A una soluzione di 7-(2-amminofenil)-2-(4-idrossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (331 mg, 1,0 mmol) in acetone (10 mL) sono stati addizionati (bromometil)benzene (204 mg, 1,2 mmol) e K₂CO₃ (276 mg, 2,0 mmol). La miscela è stata agitata a TA per 16 ore. Sono stati addizionati 50 mL di acetone e filtrato. Il filtrato è stato concentrato per dare 400 mg (95%) di 7-(2-amminofenil)-2-(4-(benzilossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile come solido giallo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 421,9.

Fase 8: 7-(2-amminofenil)-2-(4-(benzilossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

10 [0163]



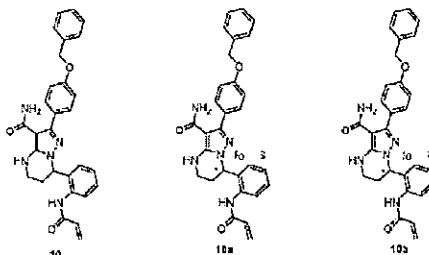
[0164] Il prodotto desiderato è stato preparato da 7-(2-amminofenil)-2-(4-(benzilossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile utilizzando la stessa procedura della fase 2 per il composto 2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,47-7,33 (m, 7H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,96 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,75 (br s, 1H), 6,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,59-5,54 (m, 1H), 5,19 (br s, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,25-2,14 (m, 1H) e 2,13-2,03 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 439,9.

Composto 10: 7-(2-acrilammidofenil)-2-(4-(benzilossi)fenil)-4,5,6,7-

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.L. n° USBM-041R

tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

[0165]



[0166] Il prodotto desiderato è stato preparato da 7-(2-amminofenil)-2-(4-(benzilossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide e cloruro di acrilile utilizzando la stessa procedura del composto **8**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 7,46-7,37 (m, 7H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,81 (br s, 1H), 6,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 10,3, 16,8 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 1,8, 16,8 Hz, 1H), 5,59-5,57 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,04-2,92 (m, 1H), 2,35-2,27 (m, 1H) e 1,95-1,97 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 493,9.

[0167] Il composto **10** è stato separato in due stereoisomeri enantiomerici, il composto **10a** (picco 1, R o S, tempo di ritenzione a 3,15 min. nell'analisi chirale) e il composto **10b** (picco 2, S o R, tempo di ritenzione a 3,91 min. nell'analisi chirale) mediante HPLC preparativa chirale. Le condizioni di separazione chirale sono mostrate di seguito.

| | |
|--------------------|------------------|
| Colonna | CHIRALPAK IC-3 |
| Dimensione colonna | 2 cm × 25 cm |
| Iniezione | 3 mL |
| Fase mobile | MeOH/ACN = 50/50 |
| Portata | 10 mL/min |

Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

| | |
|--------------------------|--------------------------|
| Colonna | CHIRALPAK IC-3 |
| Lunghezza d'onda | UV 220 nm |
| Temperatura | 35 °C |
| Soluzione campione | 2,5 mg/mL in fase mobile |
| Apparecchiatura Prep-SFC | DAICEL-YMC |

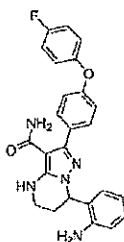
[0168] Le condizioni di analisi chirale sono mostrate di seguito.

| | |
|--------------------|------------------------------|
| Colonna | CHIRALPAK IC |
| Dimensione colonna | 0,46 cm D.I. × 15 cm L, 5 µm |
| Iniezione | 3 µL |
| Fase mobile | MeOH/ACN=50/50 (v/v) |
| Portata | 1,0 mL/min |
| Lunghezza d'onda | UV 214, 254 nm |

Esempio 4: sintesi dei composti 11-12

Composto 11: 7-(2-amminofenil)-2-(4-(4-fluorofenossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidro pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

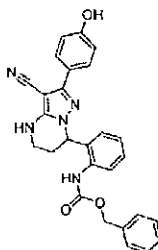
5 [0169]



Fase 1: benzil 2-(3-ciano-2-(4-idrossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il)fenilcarbammato

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

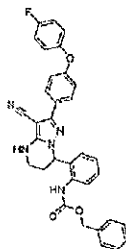
[0170]



[0171] A una soluzione di 7-(2-amminofenil)-2-(4-idrossifenil)-4,5,6,7-tetraidro
pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (730 mg, 2,21 mmol) in THF (30 mL) sono
stati addizionati K_2CO_3 (610 mg, 4,42 mmol), CbzCl (564 mg, 3,32 mmol). Dopo
5 agitazione a 65 °C per 16 ore, la miscela è stata concentrata nel vuoto. Il residuo è stato
ripartito tra 150 mL di DCM e 150 mL di soluzione salina. Gli strati organici sono stati
separati dagli strati acquosi, essiccati su Na_2SO_4 e purificati mediante cromatografia su
colonna su gel di silice eluendo con DCM/ CH_3OH per dare 370 mg (62%) di benzil 2-
(3-ciano-2-(4-idrossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-
10 il)fenilcarbammato come solido bianco. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,71 (s, 1H),
9,33 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,44-7,28 (m, 7H), 7,17 (t, $J = 7,6$
Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,82-5,77 (m, 1H), 5,17 (s,
2H), 3,25-3,18 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,36-2,24 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H).

**Fase 2: benzil 2-(3-ciano-2-(4-(4-fluorofenossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo [1,5-
15 a]pirimidin-7-il)fenilcarbammato**

[0172]

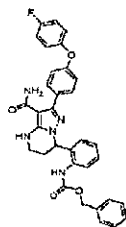


[0173] A una soluzione di benzil 2-(3-ciano-2-(4-idrossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenilcarbammato (370 mg, 0,8 mmol) in 20 mL di DCM sono stati addizionati acido 4-fluorofenilboronico (167 mg, 1,2 mmol), TEA (162 mg, 1,6 mmol) e Cu(OAc)₂ (216 mg, 1,2 mmol). Dopo agitazione a TA per 16 ore, 100 mL di DCM, 10 mL di CH₃OH e 100 mL di soluzione salina sono stati addizionati alla miscela. Gli strati organici sono stati separati dagli strati acquosi, lavati con soluzione salina (100 mL x 2), essiccati su Na₂SO₄ e purificati mediante cromatografia su colonna su gel di silice eluendo con DCM/CH₃OH per dare 334 mg (75%) di benzil 2-(3-ciano-2-(4-(4-fluorofenossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenilcarbammato come solido bianco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,34 (s, 1H), 7,76-7,74 (m, 3H), 7,45-7,10 (m, 12H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,85-5,80 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,25-3,18 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,36-2,24 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H).

Fase 3: benzil 2-(3-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il)fenilcarbammato

[0174]

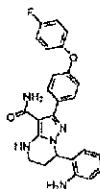
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° 01/USBM-041R



[0175] Il prodotto desiderato è stato preparato da benzil 2-(3-ciano-2-(4-(4-fluorofenossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il)fenilcarbammato utilizzando la stessa procedura della fase 2 per il composto 2. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 577,9.

5 **Fase 4: 7-(2-amminofenil)-2-(4-(4-fluorofenossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidro pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide**

[0176]



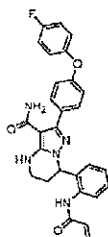
[0177] A una soluzione di benzil 2-(3-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenilcarbammato (100 mg, 0,17 mmol) in 5 mL di DCM e 5 mL di CH₃OH è stato addizionato il 10% p/p di Pd/C (50 mg). Dopo agitazione a TA sotto H₂ per 16 ore, la miscela è stata filtrata e il pannello è stato lavato con DCM/CH₃OH (1/1, 50 mL). Il filtrato è stato concentrato e purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice eluendo con DCM/CH₃OH per dare 10 mg (13%) di 7-(2-amminofenil)-2-(4-(4-fluorofenossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide come solido giallo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,02-6,91 (m, 7H), 6,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,54-5,50 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,12-3,06 (m, 1H)

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.R. n° USBM-041R

and 2,31-2,20 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺443,9.

Composto 12: 7-(2-acrilamidofenil)-2-(4-(4-fluorofenossi)fenil)-4,5,6,7-tetra
idropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

[0178]

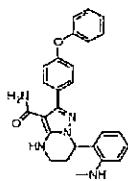


5 [0179] Il prodotto desiderato è stato preparato da 7-(2-amminofenil)-2-(4-(4-
fluorofenossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide e
cloruro di acrilole utilizzando la stessa procedura del composto 8. ¹H NMR (400 MHz,
CD₃OD-d₄) δ 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,6 Hz, 1H),
7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12-7,00 (m, 6H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,53-6,46 (m, 1H),
10 6,39-6,35 (m, 1H), 5,87-5,76 (m, 1H), 5,73-5,69 (m, 1 H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,22-3,17
(m, 1H), 2,45-2,39 (m, 1 H) and 2,17-2,14 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 497,9.

Esempio 5: sintesi dei composti 13-14

Composto 13: 7-(2-(metilammino)fenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-
tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

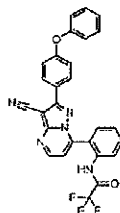
15 [0180]



Fase 1: N-(2-(3-ciano-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)-2,2,2-
trifluoroacetammide

[0181]

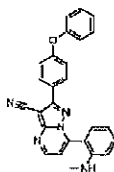
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. / USBM-041R



[0182] A una soluzione di 7-(2-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (60 mg, 0,15 mmol) in 5 mL di DCM sono state addizionate tre gocce di DIEA e tre gocce di anidride trifluoroacetica. La miscela di reazione è stata agitata a TA per 2 ore, quindi ripartita tra acqua (20 mL) e DCM (20 mL). Lo strato organico è stato concentrato per dare il prodotto come solido giallo (50 mg, resa: 67%) che è stato utilizzato nella fase successiva senza ulteriore purificazione.

Fase 2: 7-(2-(metilammino)fenil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile

[0183]



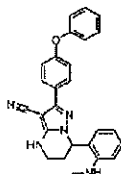
10 [0184] A una soluzione di *N*-(2-(3-ciano-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetammide (50 mg, 0,1 mmol) in 5 mL di acetone sono stati addizionati KOH (11,2 mg, 0,2 mmol) e CH₃I (0,5 mL). La miscela di reazione è stata agitata a TA per 15 ore, quindi concentrata per rimuovere l'acetone. Il residuo è stato ripartito tra 20 mL di acqua e 20 mL di EA. Lo strato organico è stato concentrato e
15 purificato mediante TLC preparativa (PE/EA = 1/2) per dare il prodotto come solido bianco (15 mg, resa: 37%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,82 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,47-7,38 (m, 4H), 7,31 (dd, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,77-6,69 (m, 2H), 5,35-5,31 (m, 1H), 2,68 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H). MS

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P. n° DSBM-041R

(ESI) m/e [M+1]⁺ 417,9.

Fase 3: 7-(2-(metilammino)fenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile

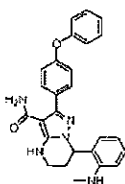
[0185]



5 **[0186]** A una soluzione di 7-(2-(metilammino)fenil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (250 mg, 0,6 mmol) in 10 mL di EtOH è stato addizionato NaBH₄ (100 mg). La miscela di reazione è stata agitata a TA per 15 ore e quindi concentrata per rimuovere EtOH. Il residuo è stato ripartito tra 30 mL di acqua e 30 mL di EA. Lo strato organico è stato concentrato. Il residuo è stato disciolto in 10 mL di
10 MeOH, seguito dal 10% p/p di Pd/C (50 mg). La miscela di reazione è stata agitata a TA sotto 1 atm. di H₂ per 15 ore. Quindi, la miscela è stata filtrata. Il filtrato è stato concentrato e purificato mediante cromatografia flash (PE/EA = 1/1) per dare il prodotto come solido bianco (144 mg, resa: 56,5%). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 421,9.

Fase 4: 7-(2-(metilammino)fenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

[0187]

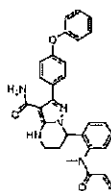


[0188] Il prodotto desiderato è stato preparato da 7-(2-(metilammino)fenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile utilizzando la

Ing.  Francesco Sangiacomo
Consulente in P.I. n. 20 USBM-041R

stessa procedura della fase 2 per il composto 2. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,18-7,01 (m, 6H), 6,76 (s, 1H), 6,58 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,54 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,28 (dd, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), 5,60-5,57 (m, 1H), 5,50-5,49 (m, 1H), 3,29-3,24 (m, 1H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,76 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,24-2,18 (m, 1H),
5 2,06-2,03 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 439,8.

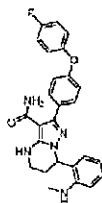
Composto 14: 7-(2-(N-metilacrilammido)fenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide
[0189]



10 **[0190]** Il prodotto desiderato è stato preparato da 7-(2-metilammino)fenil)-2-(4-fenossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide e cloruro di acrilioile utilizzando la stessa procedura del composto 8. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,45-7,37 (m, 6H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,06-7,00 (m, 5H), 6,81 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,25-6,16 (m, 2H), 5,94-5,87 (m, 1H), 5,63-5,51 (m, 1H), 5,41-5,35 (m,
15 1H), 3,41-3,22 (m, 5H), 2,41-1,97 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 493,9.

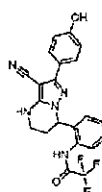
Esempio 6: sintesi dei composti 15-16

Composto 15: 2-(4-(4-fluorofenossi)fenil)-7-(2-(metilammino)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide
[0191]



Fase 1: *N*-(2-(3-ciano-2-(4-idrossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetammide

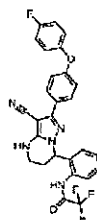
[0192]



[0193] A una soluzione di 7-(2-amminofenil)-2-(4-idrossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (33,1 mg, 0,1 mmol) in DCM (10 mL) sono stati addizionati anidride trifluoroacetica (1 goccia) e DIEA (1 goccia). Dopo agitazione a TA per 1 ora, la miscela è stata ripartita tra 10 mL di DCM e 10 mL di soluzione salina. Lo strato organico è stato separato dagli strati acquosi, essiccato su Na₂SO₄ e concentrato per dare 40 mg (93%) di *N*-(2-(3-ciano-2-(4-idrossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetammide come solido giallo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 427,8.

Fase 2: *N*-(2-(3-ciano-2-(4-(4-fluorofenossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetammide

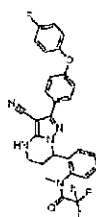
[0194]



[0195] A una soluzione di *N*-(2-(3-ciano-2-(4-idrossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetammide (42,7 mg, 0,10 mmol) in DCM (3 mL) sono stati addizionati acido 4-fluorofenilboronico (17 mg, 0,12 mmol), TEA (21 mg, 0,2 mmol) e Cu(OAc)₂ (22 mg, 0,12 mmol). Dopo agitazione a temperatura ambiente per
5 16 ore, la miscela è stata purificata mediante TLC preparativa (DCM/CH₃OH = 20/1) per dare 30 mg (57%) di *N*-(2-(3-ciano-2-(4-(4-fluorofenossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetammide come olio incolore. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,33 (s, 1H), 7,90-7,77 (m, 3H), 7,52-7,37 (m, 3H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,80 (d, *J* = 6,4
10 Hz, 1H), 5,80-5,75 (m, 1H), 3,37-3,28 (m, 1H), 3,09-2,95 (m, 1H), 2,50-2,37 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 1H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 521,8.

Fase 3: *N*-(2-(3-ciano-2-(4-(4-fluorofenossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)-2,2,2-trifluoro-*N*-metilacetammide

[0196]



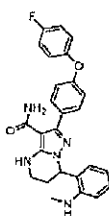
15 [0197] A una soluzione di *N*-(2-(3-ciano-2-(4-(4-fluorofenossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetammide (187 mg, 0,36 mmol) in acetone (10 mL) sono stati addizionati K₂CO₃ (100 mg, 0,72 mmol) e CH₃I

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. 72 USBM-041R

(15 gocce). Dopo agitazione a TA per 2 ore, la miscela è stata filtrata. Il filtrato è stato concentrato per dare 192 mg (100%) di N-(2-(3-ciano-2-(4-(4-fluorofenossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)-2,2,2-trifluoro-N-metilacetammide come solido giallo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 535,8.

5 **Fase 4: 2-(4-(4-fluorofenossi)fenil)-7-(2-(metilammino)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide**

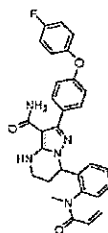
[0198]



[0199] Il prodotto desiderato è stato preparato da N-(2-(3-ciano-2-(4-(4-
10 fluorofenossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenil)-2,2,2-trifluoro-N-metilacetammide utilizzando la stessa procedura della fase 2 per il composto 2. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,09-6,90 (m, 7H), 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,51 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,52-5,48 (m, 1H), 3,27-3,24 (m, 1H), 3,11-3,02 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,32-2,10 (m, 2H). MS (ESI) m/e
15 [M+1]⁺ 457,9.

Composto 16: 2-(4-(4-fluorofenossi)fenil)-7-(2-(N-metilacrilammido)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

[0200]

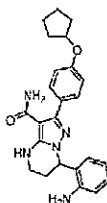


[0201] Il prodotto desiderato è stato preparato da 2-(4-(4-fluorofenossi)fenil)-7-(2-(metilammino)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide e cloruro di acriliole utilizzando la stessa procedura del composto 8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,47-7,37 (m, 4H), 7,30-7,15 (m, 3H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,25-5,85 (m, 2H), 5,63-5,49 (m, 1H), 5,42-5,32 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 6H), 2,45-2,20 (m, 1H), 2,15-1,90 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 511,9.

Esempio 7: sintesi dei composti 17-18

Composto 17: 7-(2-amminofenil)-2-(4-(ciclopentilossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

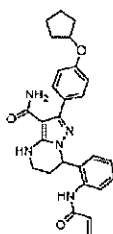
[0202]



[0203] Il prodotto desiderato è stato preparato da 7-(2-amminofenil)-2-(4-idrossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile e bromociclopentano utilizzando le stesse procedure (fase 7 e fase 8) del composto 9, in condizioni appropriate riconosciute da un esperto della tecnica. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,97-6,92 (m, 3H), 6,74 (br s, 1H), 6,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,58-5,53 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,86-

4,80 (m, 1H), 3,24-3,27 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,22-2,16 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,91-1,70 (m, 4H), 1,64-1,54 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 418,0.

Composto 18: 7-(2-acrilamidofenil)-2-(4-(ciclopentilossi)fenil)-4,5,6,7-tetra
5 idropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide
[0204]

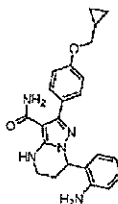


[0205] Il prodotto desiderato è stato preparato dal composto 17 e cloruro di acriloloile utilizzando la stessa procedura del composto 8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21
10 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 10,2, 17,0 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,80-5,77 (m, 2H), 4,86-4,79 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 3H) e 1,75-1,53 (m, 6H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 471,9.

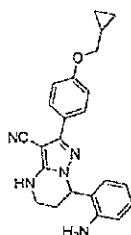
Esempio 8: sintesi dei composti 19-20

15 **Composto 19:** 7-(2-amminofenil)-2-(4-(ciclopropilmetossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide
[0206]

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.A. n° USBM-041R



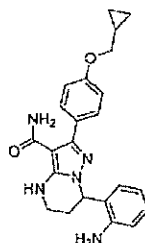
Fase 1: 7-(2-amminofenil)-2-(4-(ciclopropilmetossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile
[0207]



[0208] A una soluzione di 7-(2-amminofenil)-2-(4-idrossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (331 mg, 1,0 mmol) in acetone (15 mL) sono stati addizionati (bromometil)ciclopropano (135 mg, 1,0 mmol) e K_2CO_3 (276 mg, 2,0 mmol). Dopo agitazione a 56 °C per 16 ore, la miscela è stata filtrata. Il pannello è stato lavato con acetone (20 mL x 2). Il filtrato è stato concentrato per dare 300 mg del prodotto desiderato (78%) come solido giallo. MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 386,0.

10 Fase 2: 7-(2-amminofenil)-2-(4-(ciclopropilmetossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide
[0209]

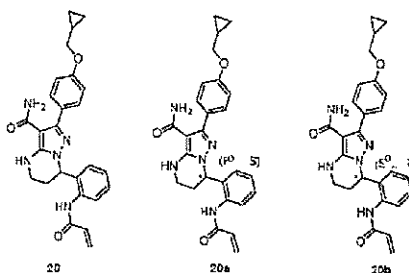
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R



[0210] A una soluzione di 7-(2-amminofenil)-2-(4-(ciclopropilmetossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (350 mg, 0,91 mmol) in EtOH (4 mL) e DMSO (4 mL) è stata addizionata una soluzione acquosa di NaOH (5 N, 2 mL) e H₂O₂ (2 mL). Dopo agitazione a 60 °C per 3 ore, la miscela è stata ripartita tra 100 mL
5 di H₂O e 100 mL di EA. Lo strato organico è stato separato dagli strati acquosi, lavato con soluzione salina satura (100 mL x 2), essiccato su Na₂SO₄ e concentrato. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluizione con DCM/MeOH) per dare 150 mg (41%) di prodotto desiderato come solido bianco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,97-6,92 (m, 3H), 6,75 (br s, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,58-
10 5,54 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,27-3,24 (m, 1H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 1H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,24-1,18 (m, 1H), 0,59-0,54 (m, 2H) e 0,34-0,30 (m, 2H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺404,0.

Composto 20: 7-(2-acrilammidofenil)-2-(4-(ciclopropilmetossi)fenil)-4,5,6,7-tetra
15 **idropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide**

[0211]



[0212] Il prodotto desiderato è stato preparato dal composto **19** e cloruro di acrilile secondo la stessa procedura del composto **8**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 10,2, 16,7 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 5,80-5,77 (m, 2H), 3,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,27-3,23 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 1H), 1,23-1,14 (m, 1H), 0,59-0,53 (m, 2H) e 0,34-0,29 (m, 2H). MS (ESI) *m/e* [M+11⁺ 457,9.

[0213] Il composto **20** è stato separato in due stereoisomeri enantiomerici, il composto **20a** (picco 1, R o S, tempo di ritenzione a 3,03 min. nell'analisi chirale) e il composto **20b** (picco 2, S o R, tempo di ritenzione a 3,82 min. nell'analisi chirale) mediante HPLC preparativa chirale. Le condizioni di separazione chirale sono mostrate di seguito.

| | |
|--------------------|----------------|
| Colonna | CHIRALPAK IC-3 |
| Dimensione colonna | 2 cm × 25 cm |
| Iniezione | 3 mL |
| Fase mobile | MeOH/ACN=50/50 |
| Portata | 10 mL/min |
| Lunghezza d'onda | UV 254 nm |
| Temperatura | 35 °C |

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° ~~USBM 041R~~

| | |
|--------------------------|--------------------------|
| Colonna | CHIRALPAK IC-3 |
| Soluzione campione | 2,5 mg/mL in fase mobile |
| Apparecchiatura Prep-SFC | DAICEL-YMC |

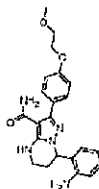
[0214] Le condizioni di analisi chirale sono mostrate di seguito.

| | |
|--------------------|------------------------------|
| Colonna | CHIRALPAK IC |
| Dimensione colonna | 0,46 cm D.I. × 15 cm L, 5 µm |
| Iniezione | 3 µL |
| Fase mobile | MeOH/ACN = 50/50 (v/v) |
| Portata | 1,0 mL/min |
| Lunghezza d'onda | UV 214, 254 nm |

Esempio 9: sintesi dei composti 21-22

Composto 21: 7-(2-amminofenil)-2-(4-(2-metossietossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

5 [0215]



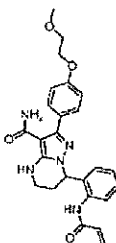
[0216] Il prodotto desiderato è stato preparato da 7-(2-amminofenil)-2-(4-idrossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile e 1-bromo-2-metossietano utilizzando le stesse procedure (fase 7 e fase 8) del composto 9, in condizioni appropriate riconosciute da un esperto della tecnica. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,00-6,94 (m, 3H), 6,75 (br s, 1H), 6,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,59-5,54 (m, 1H), 5,21 (br s, 1H),

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente (in P.I. n° USBM-041R)

4,11 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H), 3,66 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,28-3,25 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H) e 2,13-2,05 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 407,9.

Composto 22: 7-(2-acrilammidofenil)-2-(4-(2-metossietossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

5 [0217]

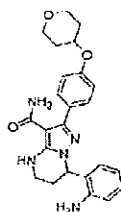


[0218] Il prodotto desiderato è stato preparato dal composto 21 e cloruro di acrilioile secondo la stessa procedura del composto 8. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,84 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,6$, 2H), 7,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 10,5, 17,0$ Hz, 1H), 6,27 (dd, $J = 1,7, 17,0$ Hz, 1H), 5,80-5,77 (m, 2H), 4,11 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,66 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,27-3,23 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 462,0.

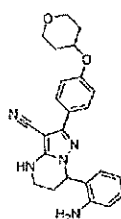
Esempio 10: sintesi dei composti 23-24

Composto 23: 7-(2-amminofenil)-2-(4-(tetraidro-2H-piran-4-ilossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

15 [0219]



Fase 1: 7-(2-amminofenil)-2-(4-(tetraidro-2H-piran-4-ilossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile
[0220]



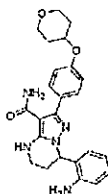
[0221] A una soluzione di 7-(2-amminofenil)-2-(4-idrossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (33 mg, 0,1 mmol) in THF (5 mL) sono stati addizionati PPh₃ (78,6 mg, 0,25 mmol) e tetraidro-2H-piran-4-olo (10 mg, 0,1 mmol). Quindi, alla miscela è stato addizionato DIAD (51 mg, 0,25 mmol) goccia a goccia a 0 °C e agitato a 0 °C per 10 min. sotto N₂. La miscela è stata lasciata riscaldare a TA e agitata a TA per 16 ore. La miscela è stata concentrata nel vuoto e ripartita tra DCM (20 mL) e soluzione salina (20 mL). Lo strato organico è stato separato dagli strati acquosi, essiccato su solfato di sodio e purificato mediante TLC preparativa (DCM/CH₃OH=10/1) per dare 5 mg (12%) di 7-(2-amminofenil)-2-(4-(tetraidro-2H-piran-4-ilossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile come olio incolore. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,66-4,56 (m, 1H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,54-3,43 (m, 2H), 3,25-3,18 (m, 1H), 2,97-2,86 (m,

Ing. Ives Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

1H), 2,21-2,07 (m, 2H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺
415,9.

Fase 2: 7-(2-amminofenil)-2-(4-(tetraidro-2H-piran-4-ilossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

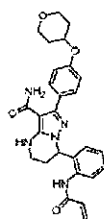
5 [0222]



[0223] Il prodotto desiderato è stato preparato da 7-(2-amminofenil)-2-(4-(tetraidro-2H-piran-4-ilossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile utilizzando la stessa procedura della fase 2 per il composto 2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,95 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H),
10 6,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,64-4,54 (m, 1H), 3,91-3,79 (m, 2H), 3,53-3,42 (m, 2H), 3,29-3,19 (m, 1H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,25-2,05 (m, 2H), 2,02-1,91 (m, 2H) e 1,64-1,52 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 433,9.

Composto 24: 7-(2-acrilammidofenil)-2-(4-(tetraidro-2H-piran-4-ilossi)fenil)-4,5,6,7-tetra idropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

15 [0224]

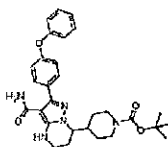


[0225] Il prodotto desiderato è stato preparato dal composto 23 e cloruro di acrilioile

utilizzando la stessa procedura del composto **8**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,83 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 17,0, 10,3$ Hz, 1H), 6,27 (dd, $J = 17,0, 1,6$ Hz, 1H), 5,82-5,74 (m, 2H), 4,66-4,51 (m, 1H), 3,90-3,78 (m, 2H), 3,54-3,40 (m, 2H), 3,31-3,18 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,37-2,24 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 3H) e 1,64-1,51 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 487,9.

Esempio 11: sintesi dei composti 25-27

Composto 25: 7-(1-(terz-butossicarbonil)piperidin-4-il)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide
[0226]

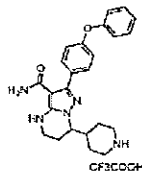


[0227] Il prodotto desiderato è stato preparato da terz-butyl 4-acetilpiperidina-1-carbossilato e 5-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazole-4-carbonitrile secondo le procedure di 7-(3-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (da fase 4 a 5) e composto **2** (fase 1 e 2) e composto **68** (fase 8) in condizioni appropriate riconosciute da un esperto della tecnica. $^1\text{H NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,06 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,01-6,94 (m, 4H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,18-2,02 (m, 2H), 2,02-1,84 (m, 1H), 1,65-1,45 (m, 2H), 1,39-1,12 (m, 2H), 1,35 (s, 9H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 518,0.

Composto 26: 7-(piperidin-4-il)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide trifluoroacetato

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.L.n° USBM-041R

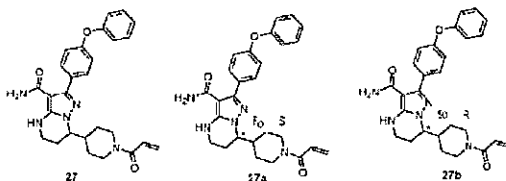
[0228]



[0229] Il prodotto desiderato è stato preparato dal composto 25 secondo la stessa procedura della fase 2 del composto 38. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,47 (br s, 1H), 8,16 (br s, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10-7,04 (m, 4H), 6,72 (br s, 1H), 4,08-4,01 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 4H), 2,94-2,75 (m, 2H), 2,28-2,14 (m, 1H), 2,07-1,88 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,60-1,43 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 418,0.

Composto 27: 7-(1-acrioloilpiperidin-4-il)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

10 [0230]



[0231] Il prodotto desiderato è stato preparato dal composto 26 e cloruro di acrilioile secondo la stessa procedura del composto 8. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,83-6,76 (m, 1H), 6,68 (br s, 1H), 6,07 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,52-4,42 (m, 1H), 4,11-3,98 (m, 2H), 3,33-3,24 (m, 2H), 3,04-2,94 (m, 1H), 2,67-2,55 (m, 1H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,78-1,66 (m, 1H), 1,61-1,50 (m, 1H), 1,30-1,18 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 471,9.

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in Farm. n° USBM-041R

[0232] Il composto **27** è stato separato in due stereoisomeri enantiomerici, il composto **27a** (picco 1, R o S, tempo di ritenzione a 6,49 min. nell'analisi chirale) e il composto **27b** (picco 2, S o R, tempo di ritenzione a 8,03 min. nell'analisi chirale) mediante HPLC preparativa chirale. Le condizioni di separazione chirale sono mostrate di seguito.

| | |
|--------------------------|--------------------------|
| Colonna | CHIRALPAK IC |
| Dimensione colonna | 2 cm × 25 cm |
| Iniezione | 2 mL |
| Fase mobile | MeOH/ACN=60/40 |
| Portata | 15 mL/min |
| Lunghezza d'onda | UV 254 nm |
| Temperatura | 35 °C |
| Soluzione campione | 0,5 mg/mL in fase mobile |
| Apparecchiatura Prep-SFC | DAICEL-YMC |

5 [0233] Le condizioni di analisi chirale sono mostrate di seguito.

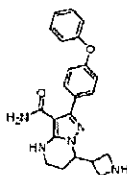
| | |
|--------------------|------------------------------|
| Colonna | CHIRALPAK IC |
| Dimensione colonna | 0,46 cm D.I. × 15 cm L, 5 µm |
| Iniezione | 2 µL |
| Fase mobile | MeOH/ACN = 60/40 (v/v) |
| Portata | 1,0 mL/min |
| Lunghezza d'onda | UV 214, 254 nm |

Esempio 12: sintesi dei composti 28-29

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.A. n° USBM-041R

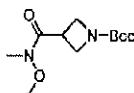
Composto 28: 7-(azetidin-3-il)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

[0234]



Fase 1: terz-butil 3-(metossi(metil)carbamoil)azetidina-1-carbossilato

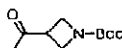
5 [0235]



[0236] A una soluzione di acido 1-(terz-butossicarbonil)azetidina-3-carbossilico (5,15 g, 25,6 mmol) in THF (100 mL) sono stati addizionati DCC (7,11 g, 34,5 mmol), Et₃N (5,18 g, 51,2 mmol) e *N,O*-dimetilidrossilammina cloridrato (3,44 g, 35,3 mmol), la reazione è stata agitata a TA per circa 16 ore Concentrata sotto pressione ridotta per
10 rimuovere il solvente, il residuo è stato porzionato tra EA (100 mL) e acqua (50 mL), lo strato acquoso è stato ulteriormente estratto con EA (50 mL × 3). Le fasi organiche combinate sono state lavate con soluzione salina (20 mL), concentrate sotto pressione ridotta per rimuovere il solvente, quindi purificate mediante cromatografia su colonna su gel di silice (200-300 mesh, CH₂Cl₂/MeOH = 20/1) per dare il prodotto grezzo (~8,0
15 g) come olio incolore. MS (ESI) m/e [M+23]⁺ 266,9, [M-55]⁺ 189,0.

Fase 2: terz-butil 3-acetilazetidina-1-carbossilato

[0237]



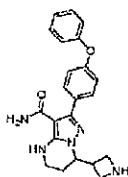
[0238] A una soluzione di terz-butil 3-(metossi(metil)carbamoil)azetidina-1-carbossilato (7,0 g, 28,7 mmol) in THF (150 mL) è stato addizionato CH₃MgBr (43 mL, 43 mmol) a

Ines Sangiacomo
Consulente in P. n° USBM-041R

0 °C, quindi lentamente riscaldato a TA per circa 2 ore. La miscela è stata addizionata con il 10% acquoso di acido citrico (30 mL) ed estratta con EA (50 mL × 3), le fasi organiche combinate sono state lavate con soluzione salina (20 mL), essiccate su Na₂SO₄, filtrata, concentrate e purificate mediante cromatografia su colonna su gel di silice (200-300 mesh, PE/EA = 2/1) per dare il prodotto grezzo (70%, 4,0 g) come olio incolore. MS (ESI) m/e [M-55]⁺ 144,0.

Composto 28: 7-(azetidino-3-il)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

[0239]



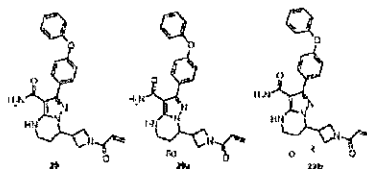
10

[0240] Il prodotto desiderato è stato preparato da *tert*-butil 3-acetilazetidina-1-carbossilato e 5-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrile secondo le procedure di 7-(3-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (da fase 4 a fase 5), composto 2 (fase 1 e 2) e composto 38 (fase 2) in condizioni appropriate riconosciute da un esperto della tecnica. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,70 (br s, 1H), 8,44 (br s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,72 (br s, 1H), 4,46-4,38 (m, 1H), 4,24-4,15 (m, 1H), 4,07-3,94 (m, 3H), 3,29-3,24 (m, 2H), 3,19-3,10 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,78-1,69 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 390,0.

20 **Composto 29:** 7-(1-acriloilazetidino-3-il)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

[0241]

Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R



[0242] Il prodotto desiderato è stato preparato dal composto **28** e cloruro di acrilioile secondo la stessa procedura del composto **8**. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 4H), 6,69 (br s, 1H), 6,37-6,26 (m, 1H), 6,12-6,04 (m, 1H), 5,68-5,60 (m, 1H), 4,43-4,25 (m, 2H), 4,18-4,08 (m, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,32-3,26 (m, 2H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 1H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺444,0.

[0243] Il composto **29** è stato separato in due stereoisomeri enantiomerici, il composto **29a** (picco 1, R o S, tempo di ritenzione a 10,54 min. nell'analisi chirale) e il composto **29b** (picco 2, S o R, tempo di ritenzione a 13,98 min. nell'analisi chirale) mediante HPLC preparativa chirale. Le condizioni di separazione chirale sono mostrate di seguito.

| | |
|--------------------|--|
| Colonna | CHIRALCEL OJ-H |
| Dimensione colonna | 2 cm × 25 cm |
| Iniezione | 3ml |
| Fase mobile | CO ₂ /(MeOH70%ACN30%) = 75/25 |
| Portata | 45 ml/min |
| Lunghezza d'onda | UV 220 nm |
| Temperatura | 35 °C |
| Soluzione campione | 3 mg/ml in fase mobile |

| | |
|--------------------------|----------------|
| Colonna | CHIRALCEL OJ-H |
| Apparecchiatura Prep-SFC | DAICEL-SFC |

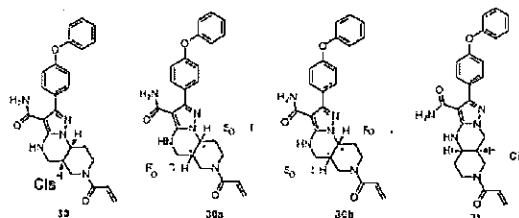
[0244] Le condizioni di analisi chirale sono mostrate di seguito.

| | |
|--------------------|---|
| Colonna | CHIRALPAK AD |
| Dimensione colonna | 0,46 cm D.I. × 15 cm L, 5 μm |
| Iniezione | 3 uL |
| Fase mobile | n-esano/EtOH (0,1% trietilammina) = 70/30 (v/v) |
| Portata | 1,0 mL/min |
| Lunghezza d'onda | UV 214, 254 nm |

Esempio 13: sintesi dei composti 30-31

Composto 30: cis-7-acriloil-2-(4-fenossifenil)-4,5,5a,6,7,8,9,9a-ottaidro pirazolo[1,5-a]pirido[3,4-e]pirimidina-3-carbossammide e cis-7-acriloil-2-(4-fenossifenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidropirazolo[1,5-a]pirido[4,3-d]pirimidina-3-carbossammide

[0245]



[0246] Il prodotto desiderato è stato preparato da *tert*-butil 4-ossopiperidina-1-carbossilato e 5-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrile secondo le procedure per il composto 27, in condizioni appropriate riconosciute da un esperto della tecnica. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,11-7,01 (m, 4H), 6,90-6,78 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,18-6,06 (m, 1H),

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° DSBM-04TR

5,73-5,63 (m, 1H), 4,45-4,33 (m, 1H), 3,84-3,34 (m, 5H), 3,22-3,16 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 443,9.

[0247] Il composto **30** è stato separato in due stereoisomeri enantiomerici, il composto **30a** (picco 1, R o S, tempo di ritenzione a 10,64 min. nell'analisi chirale) e il composto **30b** (picco 2, S o R, tempo di ritenzione a 15,18 min. nell'analisi chirale) mediante HPLC preparativa chirale. Le condizioni di separazione chirale sono mostrate di seguito.

| | |
|--------------------------|------------------------|
| Colonna | CHIRALCEL ID |
| Dimensione colonna | 3 cm × 25 cm |
| Iniezione | 7 mL |
| Fase mobile | MeOH/EA = 30/70 |
| Portata | 25 ml/min |
| Lunghezza d'onda | UV 254 nm |
| Temperatura | 35 °C |
| Soluzione campione | 2 mg/ml in fase mobile |
| Apparecchiatura Prep-SFC | DAICEL-YMC |

[0248] Le condizioni di analisi chirale sono mostrate di seguito.

| | |
|--------------------|---|
| Colonna | CHIRALPAK AD-H |
| Dimensione colonna | 0,46 cm D.I. × 15 cm L, 5 µm |
| Iniezione | 3 µL |
| Fase mobile | n-esano/EtOH (0,1% trietilammina) = 50/50 (v/v) |

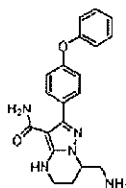
| | |
|------------------|----------------|
| Colonna | CHIRALPAK AD-H |
| Portata | 1,0 mL/min |
| Lunghezza d'onda | UV 214, 254 nm |

[0249] Il composto **31** è stato ottenuto come sottoprodotto nella preparazione del composto **30**. ¹H NMR (DMSO-d₆ at 80 °C) δ 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,11-7,02 (m, 4H), 6,82 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,42 (br s, 1H), 6,10 (dd, *J* = 16,8, 2,3 Hz, 1H), 6,01 (br s, 2H), 5,68 (dd, *J* = 10,6, 2,3 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J* = 5,4, 12,2 Hz, 1H), 3,67 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,28 (td, *J* = 4,0, 10,4 Hz, 1H), 2,24-2,17 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,47-1,33 (m, 1H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 443,9.

Esempio 14: sintesi dei composti 32-33

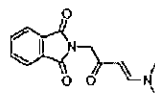
Composto **32**: 7-(amminometil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-
a]pirimidina-3-carbossamide

[0250]



Fase 1: (*E*)-2-(4-(dimetilammino)-2-ossobut-3-enil)isoindolin-1,3-dione

[0251]



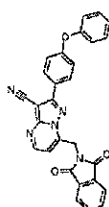
[0252] A una soluzione di 2-(2-ossopropil)isoindolin-1,3-dione (1 g, 4,9 mmol) in 20
15 mL di DMF-DMA sono stati addizionati alcuni dei setacci molecolari 4A. La miscela di
reazione è stata agitata a 100 °C sotto N₂ per 15 ore. Dopo il raffreddamento a TA, la

Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

miscela è stata filtrata e sono stati raccolti 600 mg (47,5%) di (*E*)-2-(4-(dimetilammino)-2-ossobut-3-enil)isoindolin-1,3-dione grezzo come solido. MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 259,1.

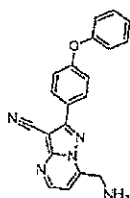
Fase 2: 7-((1,3-diossoisoindolin-2-il)metil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile

[0253]



[0254] Una miscela di (*E*)-2-(4-(dimetilammino)-2-ossobut-3-enil)isoindolin-1,3-dione (600 mg, 2,33 mmol) e 5-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrile (642 mg, 2,33 mmol) in 20 mL di HOAc è stata agitata e riscaldata a 120 °C per 15 ore. La miscela è stata concentrata e sospesa in 30 mL di solvente (PE/EA = 1/4). La miscela è stata filtrata e il solido è stato purificato mediante TLC preparativa (DCM/EA = 50/1) per dare 430 mg (40%) di 7-((1,3-diossoisoindolin-2-il)metil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile come solido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,74 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,21-7,09 (m, 5H), 5,32 (s, 2H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 472,1.

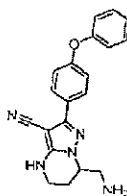
Fase 3: 7-(amminometil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile
[0255]



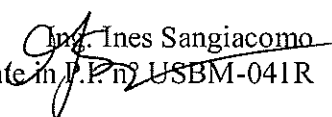
[0256] A una soluzione di 7-((1,3-diossoisoindolin-2-il)metil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (290 mg, 0,62 mmol) in 5 mL di MeOH e 5 mL di diossano sono state addizionate 12 gocce di idrazina idrato. La miscela di reazione è stata agitata e riscaldata a 60 °C per 3 ore. La miscela è stata concentrata e sospesa in 20 mL di solvente (DCM/MeOH = 10/1). La miscela è stata filtrata e il filtrato è stato concentrato e purificato mediante cromatografia flash eluendo con EA seguito da DCM/MeOH (10/1) per dare 150 mg (71%) di 7-(amminometil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile come solido. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 342,1.

10 Fase 4: 7-(amminometil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile

[0257]

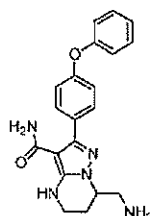


15 [0258] A una soluzione di 7-(amminometil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (150 mg, 0,44 mmol) in 20 mL di EtOH è stato addizionato NaBH₄ (200 mg). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 15 ore. La miscela è stata concentrata per rimuovere il solvente. Il residuo è stato ripartito tra EA (20 mL) e acqua (20 mL). Gli strati organici sono stati concentrati per dare 150 mg


Consulente in P.F. n° USBM-041R

(100%) di 7-(amminometil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile grezzo come solido, che è stato utilizzato nella fase successiva senza ulteriore purificazione. MS (ESI) m/e [M+1]⁺346,0.

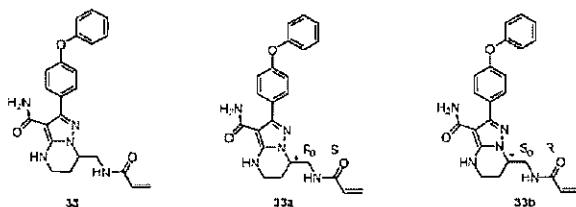
Fase 5: 7-(amminometil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide
5 [0259]



[0260] A una soluzione di 7-(amminometil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (15 mg, 0,043 mmol) in 2 mL di EtOH sono stati addizionati 1 mL di DMSO, 0,5 mL di NaOH (5N) e 0,5 mL di H₂O₂ (30% di
10 soluzione acquosa). Dopo agitazione a 60 °C per 2 ore, la miscela è stata concentrata per rimuovere EtOH. Il residuo è stato ripartito tra acqua (30 mL) ed EA (20 mL). La fase organica è stata concentrata e purificata mediante HPLC preparativa eluendo dal 20% al 40% di CH₃CN nello 0,1% di TFA in H₂O. Le frazioni contenenti il prodotto
15 desiderato sono state combinate e liofilizzate durante la notte per dare il prodotto come sale TFA (10 mg, 64%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (br s, 3H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15-7,12 (m, 4H), 6,77 (br s, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 4H), 2,16-2,06 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 364,0.

Composto 33: 7-(acrilammidometil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide
20 [0261]

Ing. Gnes Sangiacomo
Consulente in P.A. n° USBM-04IR



[0262] A una soluzione di 7-(amminometil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (125 mg, 0,344 mmol) in 5 mL di DCM sono stati addizionati Et₃N (quattro gocce) e cloruro di acrilioile (46,5 mg, 0,52 mmol). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 30 min., la miscela è stata ripartita
5 tra acqua (10 mL) e DCM (5 mL). Lo strato organico è stato concentrato e purificato mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1) per dare 40 mg (28%) di prodotto. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,54-7,43 (m, 2H), 7,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,16-7,11 (m, 4H), 6,76 (s, 1H), 6,33 (dd, *J* = 10,1, 17,0 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 1,9, 17,0 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 1,9, 10,1 Hz, 1H),
10 4,28-4,22 (m, 1H), 3,92-3,80 (m, 1H), 3,50-3,30 (m, 3H), 2,14-1,94 (m, 2H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 417,9.

[0263] Il composto **33** è stato separato in due stereoisomeri enantiomerici, il composto **33a** (picco 1, R o S, tempo di ritenzione a 6,04 min. nell'analisi chirale) e il composto **33b** (picco 2, S o R, tempo di ritenzione a 8,87 min. nell'analisi chirale) mediante HPLC
15 preparativa chirale. Le condizioni di separazione chirale sono mostrate di seguito.

| | |
|--------------------|------------------------------|
| Colonna | CHIRALCEL AD-H |
| Dimensione colonna | 3cm × 25 cm |
| Iniezione | 5 mL |
| Fase mobile | CO ₂ /MeO = 75/25 |
| Portata | 65 mL/min |

Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

| | |
|--------------------------|--------------------------|
| Colonna | CHIRALCEL AD-H |
| Lunghezza d'onda | UV 220 nm |
| Temperatura | 35 °C |
| Soluzione campione | 4,5 mg/mL in fase mobile |
| Apparecchiatura Prep-SFC | DAICEL-SFC |

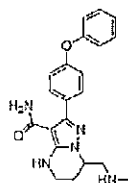
[0264] Le condizioni di analisi chirale sono mostrate di seguito.

| | |
|--------------------|---|
| Colonna | CHIRALPAK AD-H |
| Dimensione colonna | 0,46 cm D.I. × 15 cm L, 5 um |
| Iniezione | 1 uL |
| Fase mobile | n-esano/EtOH (0,1% trietilammina) = 70/30 (v/v) |
| Portata | 1,0 mL/min |
| Lunghezza d'onda | UV 214, 254 nm |

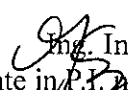
Esempio 15: sintesi dei composti 34-35

Composto 34: 7-((metilammino)metil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

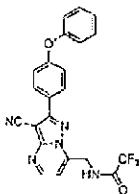
5 [0265]



Fase 1: N-((3-ciano-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)metil) -2,2,2-trifluoroacetammide


Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.F. n° USBM-041R

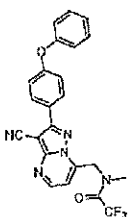
[0266]



[0267] A una soluzione di 7-(amminometil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (50 mg, 0,147 mmol) in 5 mL di DCM sono state addizionate tre gocce di DIEA e due gocce di anidride trifluoroacetica. Dopo agitazione a TA per 2 ore, alla miscela sono stati addizionati 10 mL di acqua ed estratta con DCM (5 mL x 2). Gli strati di DCM sono stati concentrati per dare un solido giallo (50 mg, 78%), che è stato utilizzato nella fase successiva senza ulteriore purificazione.

Fase 2: N-((3-ciano-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)metil)-2,2,2-trifluoro-N-metilacetammide

10 [0268]

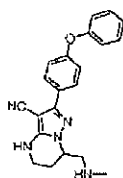


[0269] A una soluzione di N-((3-ciano-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetammide (40 mg, 0,091 mmol) in 5 mL di acetone sono stati addizionati K_2CO_3 (50 mg) e CH_3I (0,5 mL). Dopo agitazione a TA per 4 ore, la miscela è stata concentrata. Il residuo è stato ripartito tra 10 mL di acqua e 10 mL di DCM. Lo strato organico è stato concentrato e purificato mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1) per dare un solido giallo (30 mg, 73%). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 451,9.

Fase 3: 7-((metilammino)metil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-

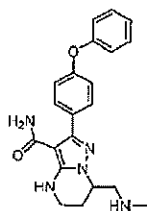
a]pirimidina-3-carbonitrile

[0270]



- [0271] A una soluzione di N-((3-ciano-2-(4-phenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)metil)-2,2,2-trifluoro-N-metilacetammide (40 mg, 0,089 mmol) in 15 mL di acetone EtOH è stato addizionato NaBH₄ (50 mg). Dopo agitazione a TA per 30 min., la miscela è stata concentrata. Il residuo è stato ripartito tra 20 mL di acqua e 20 mL di EA. Lo strato EA è stato concentrato e purificato mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 5/1) per dare un solido bianco (20 mg, 63%). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 359,9.
- 10 **Fase 4: 7-((metilammino)metil)-2-(4-phenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide**

[0272]



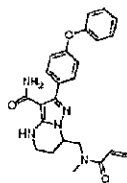
- [0273] A una soluzione di 7-((metilammino)metil)-2-(4-phenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (20 mg, 0,0557 mmol) in 2 mL di EtOH sono stati addizionati 1 mL di DMSO, 0,5 mL di NaOH (5N) e 0,5 mL di H₂O₂ (30% di soluzione). La miscela di reazione è stata agitata a 60 °C per 1 ora. Quindi, la miscela è stata concentrata per rimuovere EtOH. Il residuo è stato ripartito tra acqua (20 mL) ed EA (20 mL). Lo strato di EA è stato concentrato per dare il prodotto come
- 20 solido bianco (10 mg, resa: 48%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11-7,04 (m, 4H), 6,61 (s, 1H), 4,26-

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.L. n° USBM-041R

4,16 (m, 1H), 3,34-3,27 (m, 2H), 2,97-2,95 (m, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,08-2,02 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 378,0.

Composto 35: 7-((N-metil(acrilammido)metil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

5 [0274]



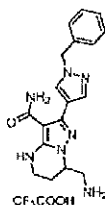
[0275] A una soluzione di 7-((metilammino)metil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (92 mg, 0,244 mmol) in 5 mL di DCM sono stati addizionati Et₃N (tre gocce) e cloruro di acriloloile (33 mg, 0,366 mmol).

10 La miscela di reazione è stata agitata a TA per 30 min. Quindi, la miscela è stata ripartita tra acqua (30 mL) e DCM (20 mL). Lo strato organico è stato concentrato e purificato mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 15/1) per dare il prodotto come solido bianco (25 mg, resa: 24%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ e D₂O a 80 °C) δ 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 4H), 6,75-6,57 (m, 15 2H), 6,10-5,85 (m, 1H), 5,67-5,50 (m, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 4,00-3,70 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,14-1,90 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 432,0.

Esempio 16: sintesi dei composti 36-37

Composto 36: 7-(amminometil)-2-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide trifluoroacetato

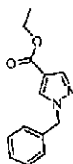
20 [0276]



Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.A. n° USBM-041R

Fase 1: etil 1-benzil-1H-pirazolo-4-carbossilato

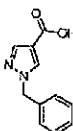
[0277]



[0278] A una miscela di etil 1H-pirazolo-4-carbossilato (35,0 g, 250 mmol) e K_2CO_3
5 (69,0 g, 500 mmol) in CH_3CN (250 mL) è stato addizionato BnBr (42,7 g, 250 mmol).
La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 18 ore e concentrata. Il residuo è
stato sospeso in EA (500 mL), lavato con acqua (200 mL \times 2), essiccato su Na_2SO_4 e
concentrato per dare il composto desiderato come solido bianco (53,0 g, 91,2%). 1H
NMR ($DMSO-d_6$) δ 8,46 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,41-7,19 (m, 5H), 5,37 (s, 2H), 4,21 (q,
10 2H, $J = 5,4$ Hz), 1,25 (t, 3H, $J = 5,4$ Hz). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 231,0.

Fase 2: acido 1-benzil-1H-pirazolo-4-carbossilico

[0279]

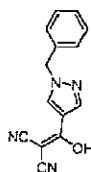


[0280] Una miscela di etil 1-benzil-1H-pirazolo-4-carbossilato (53,0 g, 0,23 mol) e
15 LiOH (19,4 g, 0,46 mol) in THF (100 mL) e H_2O (100 mL) è stata agitata a riflusso per
6 ore. Quindi, il THF è stato rimosso, il residuo è stato acidificare con 6 N di HCl, la
precipitazione si è formata, filtrata ed essiccata per dare il composto desiderato come
solido bianco (44,0 g, 92,8%). 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 12,36 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,85
(s, 1H), 7,38-7,27 (m, 5H), 5,37 (s, 2H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 202,9.

20 **Fase 3: 2-((1-benzil-1H-pirazol-4-il)(idrossi)metilene)malononitrile**

[0281]

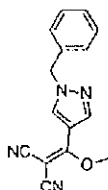
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R



[0282] Una soluzione di acido 1-benzil-1H-pirazolo-4-carbossilico (25,0 g, 123,8 mmol) in SOCl₂ (250 mL) è stata riscaldata a refluxo per 3 ore. La miscela è stata concentrata nel vuoto per dare l'intermedio, che è stato utilizzato nella fase successiva
5 senza ulteriore purificazione. A una soluzione di propandinitrile (8,2 g, 12,8 mmol), DIEA (32,0 g, 247,6 mmol) in THF (250 mL) è stata addizionata goccia a goccia una soluzione dell'intermedio in toluene (250 mL) a 0~5 °C per 1 ora. La miscela risultante è stata lasciata riscaldare a TA e agitata per 16 ore. La reazione è stata raffreddata con acqua (500 mL) ed estratta con EA (500 mL×3), gli strati organici sono stati lavati con 3
10 N di HCl (500 mL), soluzione salina (500 mL×3), essiccati su Na₂SO₄ e concentrati per dare il prodotto grezzo (26,5 g, 85,0%) come solido giallo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 250,9.

Fase 4: 2-((1-benzil-1H-pirazol-4-il)(metossi)metilene)malononitrile

[0283]

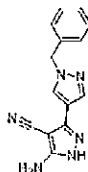


15 [0284] Una soluzione di 2-((1-benzil-1H-pirazol-4-il)(idrossi)metilene)malononitrile (26,5g, 106 mmol) in CH(OMe)₃ (250 mL) è stata riscaldata a 75 °C per 16 ore. Quindi, la soluzione è stata concentrata. Il residuo è stato lavato con MeOH (50 mL) per dare 14,5 g (51,8%) di 2-((1-benzil-1H-pirazol-4-il)(metossi)metilene)malononitrile come solido biancastro. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,42-7,24 (m, 5H),
20 5,46 (s, 2H), 4,12 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 264,9.

Fase 5: 5-ammino-2'-benzil-3,4'-bi(1H-pirazolo)-4-carbonitrile

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

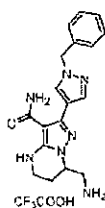
[0285]



[0286] Una miscela di 2-((1-benzil-1H-pirazol-4-il)(metossi)metilene)malononitrile (14,5 g, 54,9 mmol) e idrazina idrato (10 mL) in EtOH (500 mL) è stata agitata a TA per 5 4 ore. Quindi, la miscela è stata concentrata per dare il prodotto grezzo, lavato con MeOH per dare 10 g (69,0%) di 5-ammino-2'-benzil-3,4'-bi(1H-pirazolo)-4-carbonitrile come solido biancastro. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,76 (br s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,34-7,26 (m, 5H), 6,11 (br s, 2H), 5,40 (s, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 264,9.

Composto 36: 7-(amminometil)-2-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide trifluoroacetato

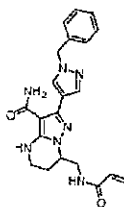
[0287]



[0288] Il prodotto desiderato è stato preparato da 5-ammino-2'-benzil-3,4'-bi(1H-pirazolo)-4-carbonitrile e (E)-2-(4-(dimetilammino)-2-ossobut-3-enil)isoindolin-1,3-dione secondo le procedure (fase da 2 a 5) del composto 32, in condizioni appropriate 15 riconosciute da un esperto della tecnica. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (s, 1H), 7,97 (br s, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,39-7,24 (m, 5H), 5,37 (s, 2H), 4,40-4,25 (m, 1H), 3,37-3,16 (m, 4H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 352,0.

Composto 37: 7-(acrilammidometil)-2-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

[0289]

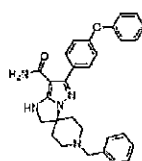


[0290] Il prodotto desiderato è stato preparato dal composto 36 e cloruro di acrilile utilizzando la stessa procedura del composto 8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,41-7,21 (m, 5H), 6,58 (s, 1H), 6,25 (br s, 2H), 6,25 (dd, *J* = 17,1, 10,1 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* = 17,1, 2,1 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,83-3,72 (m, 1H), 3,42-3,30 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 2H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 405,9.

10 **Esempio 17: sintesi dei composti 38-40**

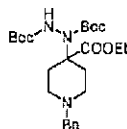
Composto 38: 1'-benzil-6-(4-fenossifenil)-1,2-diidrospiro[imidazo[1,2-b]pirazolo-3,4'-piperidina]-7-carbossamide

[0291]



15 **Fase 1: di-terz-butil-(1-benzil-4-(etossicarbonil)piperidin-4-il)idrazina-1,2-dicarbossilato**

[0292]



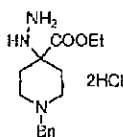
[0293] A una soluzione di diisopropilammina (153 mg, 1,5 mmol) in THF (20 mL) è

Ines Sangiacomo
Consulente in P.R. n° USBM-041R

stato addizionato n-BuLi (2,5 M, 0,6 mL) a -75 °C sotto N₂. Dopo 5 min., è stato addizionato etil 1-benzilpiperidina-4-carbossilato (247 mg, 1,0 mmol) e la miscela risultante è stata quindi agitata a -70 °C per 10 min., prima di aggiungere di-terz-butyl azodicarbossilato (345 mg, 1,5 mmol). La reazione è stata agitata per 30 min., quindi
5 raffreddata con NH₄Cl acquoso (10 mL) ed estratta con EA (10 mL x 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na₂SO₄ e concentrati per dare il prodotto grezzo (350 mg, 72%) come solido biancastro. MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 478,3.

Fase 2: etil 1-benzil-4-idrazinilpiperidina-4-carbossilato cloridrato

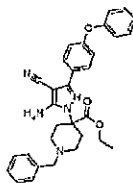
[0294]



10 **[0295]** Una miscela di-terz-butyl 1-(1-benzil-4-(etossicarbonil)piperidin-4-il)idrazina-1,2-dicarbossilato (1,0 g, 2,09 mmol) e HCl conc. (1,0 mL) in MeOH (10 mL) è stata riscaldata a riflusso per 2 ore. La miscela è stata quindi concentrata per dare il prodotto grezzo (650 mg, 88,9%) come solido giallo. MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 278,0.

Fase 3: etil 4-(5-ammino-4-ciano-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazol-1-il)-1-
15 **benzilpiperidina-4-carbossilato**

[0296]



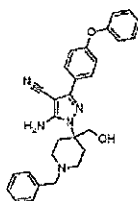
[0297] Una miscela di etil 1-benzil-4-idrazinilpiperidina-4-carbossilato cloridrato (580 mg, 1,57 mmol), 2-(metossi(4-fenossifenil)metilene)malononitrile (433 mg, 1,57 mmol)
20 e TEA (475 mg, 4,71 mmol) in CHCl₃ (20 mL) è stata riscaldata a riflusso per 16 ore sotto N₂. La miscela è stata concentrata e purificata mediante cromatografia su colonna

Ines Sangiacomo
Consulente in P.L. n° USBM-041R

su gel di silice utilizzando il 50% di EA in PE come eluente per dare il prodotto (280 mg, 34,2%) come solido giallo. MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 521,9.

Fase 4: 5-ammino-1-(1-benzil-4-(idrossimetil)piperidin-4-il)-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrile

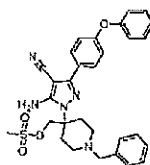
5 [0298]



[0299] A una soluzione di etil 4-(5-ammino-4-ciano-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazol-1-il)-1-benzilpiperidina-4-carbossilato (52 mg, 0,1 mmol) in MeOH (5 mL) è stato addizionato NaBH_4 (8 mg, 0,2 mmol). Dopo 10 min., la reazione è stata raffreddata con
10 acqua (5 mL) ed estratta con EA (10 mL x 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na_2SO_4 e concentrati per dare il prodotto grezzo (34 mg, 70,9%) come solido biancastro. MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 480,0.

Fase 5: (4-(5-ammino-4-ciano-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazol-1-il)-1-benzil piperidin-4-il) metil metansolfonato

15 [0300]

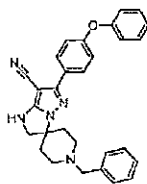


[0301] A una soluzione di 5-ammino-1-(1-benzil-4-(idrossimetil)piperidin-4-il)-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrile (50 mg, 0,1 mmol) e TEA (20 mg, 0,20 mmol) in DCM (5 mL) è stato addizionato MsCl (14 mg, 0,12 mmol) a 0 C. Dopo 5 min.,
20 la reazione è stata raffreddata con acqua (5 mL) ed estratta con DCM (5 mL x 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na_2SO_4 e concentrati e purificati mediante

TLC preparativa (10% di MeOH in DCM) per dare il prodotto (35 mg, 62,8%) come solido giallo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,37-7,22 (m, 5H), 7,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,49 (br s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,88-2,55 (m, 4H),
5 2,19-2,16 (m, 2H), 1,92-1,86 (m, 2H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 557,9.

Fase 6: 1'-benzil-6-(4-fenossifenil)-1,2-diidrospiro[imidazo[1,2-b]pirazolo-3, 4'-piperidina]-7-carbonitrile

[0302]

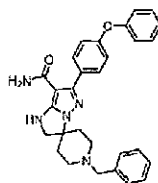


10 [0303] Una miscela di (4-(5-ammino-4-ciano-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-1-il)-1-benzilpiperidin-4-il)metil metansolfonato (35 mg, 0,06 mmol) e Cs₂CO₃ (31 mg, 0,09 mmol) in DMF (2 mL) è stata riscaldata a 50 °C per 16 ore. La reazione è stata raffreddata con acqua (5 mL) ed estratta con EA (5 mL x 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na₂SO₄, concentrati e purificati mediante TLC
15 preparativa (10% di MeOH in DCM) per dare il prodotto (12 mg, 43,2%) come solido giallo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,43-7,40 (m, 3H), 7,38-7,29 (m, 4H), 7,26 (br s, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12-7,05 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,89-2,80 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 2H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 462,0.

20 **Fase 7: 1'-benzil-6-(4-fenossifenil)-1,2-diidrospiro[imidazo[1,2-b]pirazolo-3, 4'-piperidina]-7-carbossammide**

[0304]

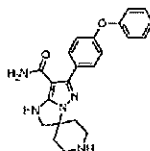
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R



[0305] Il prodotto desiderato è stato preparato da 1'-benzil-6-(4-fenossifenil)-1,2-diidrospiro[imidazo[1,2-b]pirazolo-3,4'-piperidina]-7-carbonitrile secondo la stessa procedura della fase 2 per il composto 2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,45-7,39 (m, 3H), 7,37-7,31 (m, 4H), 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12-6,94 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,55 (br s, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,15-2,11 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 2H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 479,9.

Composto 39: 6-(4-fenossifenil)-1,2-diidrospiro[imidazo[1,2-b]pirazolo-3,4'-piperidina]-7-carbossammide

10 [0306]

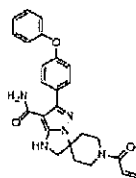


[0307] Una miscela di 1'-benzil-6-(4-fenossifenil)-1,2-diidrospiro[imidazo[1,2-b]pirazolo-3,4'-piperidina]-7-carbossammide (50 mg, 0,10 mmol), il 10% p/p di Pd(OH)₂/C (5 mg) in MeOH (10 mL) e HOAc (1 goccia) è stata agitata per 16 ore sotto H₂. La miscela è stata filtrata e il filtrato è stato concentrato per dare il prodotto grezzo (20 mg, 51,4%) come solido giallo. MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 390,0.

Composto 40: 1'-acriloil-6-(4-fenossifenil)-1,2-diidrospiro[imidazo[1,2-b]pirazolo-3,4'-piperidina]-7-carbossammide

[0308]

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.A. n° USBM-041R

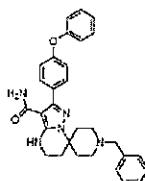


[0309] Il composto **40** è stato preparato dal composto **39** e cloruro di acriloloile secondo la stessa procedura del composto **8**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,86 (dd, $J = 10,5, 16,7$ Hz, 1H), 6,51 (br s, 1H), 6,12 (dd, $J = 2,3, 16,7$ Hz, 1H), 5,69 (dd, $J = 2,3, 10,5$ Hz, 1H), 4,13-3,95 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,60-3,38 (m, 2H), 1,99-1,76 (m, 4H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 443,9.

Esempio 18: sintesi dei composti 41-43

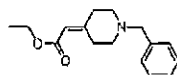
Composto 41: 1-benzil-2'-(4-fenossifenil)-5',6'-diidro-4'H-spiro[piperidina-4,7'-pirazolo[1,5-a]pirimidina]-3'-carbossammide

[0310]



Fase 1: etil 2-(1-benzilpiperidin-4-ilidene)acetato

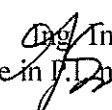
[0311]



15

[0312] A una sospensione di NaH (318 mg, 7,94 mmol) in THF (20 mL) è stata addizionata una soluzione di etile 2-(dietossifosforil)acetato (1,78 g, 7,94 mmol) in THF (5 mL) goccia a goccia per 30 min. a 0 °C. Dopo agitazione per 10 min., è stata addizionata una soluzione di 1-benzilpiperidin-4-one (1,0 g, 5,29 mmol) in THF (5 mL) goccia a goccia a 0 °C per 20 min. La miscela è stata lasciata agitare per 60 min.

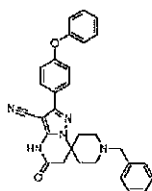
20


Ines Sangiacomo
Consulente in P.L. n° USBM-04TR

Quindi, la reazione è stata raffreddata con acqua (10 mL). La miscela è stata estratta con EA (10 mL x 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na₂SO₄, concentrati e purificati mediante cromatografia su colonna su gel di silice utilizzando il 25% di EA in PE come eluente per dare il prodotto (1,2 g, 87,3%) come olio giallo. MS (ESI, m/e) [M+1]⁺260,0.

Fase 2: 1-benzil-5'-osso-2'-(4-fenossifenil)-5',6'-diidro-4'H-spiro[piperidina-4,7'-pirazolo[1,5-a]pirimidina]-3'-carbonitrile

[0313]

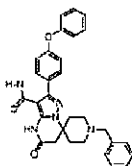


[0314] Una miscela di 5-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrile (1,0 g, 3,6 mmol), etile 2-(1-benzilpiperidin-4-ilidene)acetato (1,1 g, 4,3 mmol) e K₂CO₃ (745 mg, 5,4 mmol) in DMF (20 mL) è stata riscaldata a 80 °C per 16 ore sotto N₂. La reazione è stata raffreddata con acqua (20 mL) ed estratta con EA (20 mL x 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na₂SO₄, concentrati e purificati mediante cromatografia su colonna su gel di silice utilizzando il 30% di EA in PE come eluente per dare il prodotto (950 mg, 54,9%) come solido giallo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 4H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15-7,07 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,81-2,73 (m, 2H), 2,39-2,27 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 489,9.

Fase 3: 1-benzil-5'-osso-2'-(4-fenossifenil)-5',6'-diidro-4'H-spiro[piperidina-4,7'-pirazolo[1,5-a]pirimidina]-3'-carbrossammide

[0315]

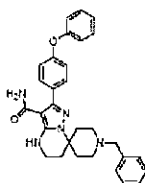
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R



[0316] Una soluzione di 1-benzil-5'-osso-2'-(4-fenossifenil)-5',6'-diidro-4'H-spiro[piperidina-4,7'-pirazolo[1,5-a]pirimidina]-3'-carbonitrile (500 mg, 1,02 mmol) in H₃PO₄ (5 mL) è stata riscaldata a 130 °C per 1 ora. La miscela è stata versata in acqua (20 mL) ed estratta con EA (20 mL x 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na₂SO₄, concentrati e purificati mediante cromatografia su colonna su gel di silice
5 su Na₂SO₄, concentrati e purificati mediante cromatografia su colonna su gel di silice utilizzando il 5% di MeOH in DCM come eluente per dare il prodotto (180 mg, 34,8%) come solido giallo. MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 507,9.

Fase 4: 1-benzil-2'-(4-fenossifenil)-5',6'-diidro-4'H-spiro[piperidina-4,7'-pirazolo[1,5-a]pirimidina]-3'-carbossammide

10 [0317]



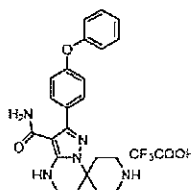
[0318] Una soluzione di 1-benzil-5'-osso-2'-(4-fenossifenil)-5',6'-diidro-4'H-spiro[piperidina-4,7'-pirazolo[1,5-a]pirimidina]-3'-carbossammide (180 mg, 0,36 mmol) in BH₃/THF (1 N, 20 mL) è stata riscaldata a riflusso per 3 ore. La reazione è stata
15 raffreddata con MeOH (20 mL) e HCl conc. (2 mL). La miscela è stata agitata a 60 °C per 1 ora, quindi è stata basificata con NaHCO₃ ed estratta con EA (20 mL x 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na₂SO₄, concentrati e purificati mediante cromatografia su colonna su gel di silice eluendo con il 5% di MeOH in DCM per dare il prodotto (120 mg, 67,6%) come solido giallo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ
20 7,39-7,22 (m, 9H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,35 (t, J = 5,6

Ing. Lucio Sangiacomo
Consulente in P.I.  USBM-041R

Hz, 2H), 3,19-3,11 (m, 2H), 2,80-2,66 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,10 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,87-1,78 (m, 2H). MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 493,9.

Composto 42: 2'-(4-fenossifenil)-5',6'-diidro-4'H-spiro[piperidina-4,7'-pirazolo [1,5-a]pirimidina]-3'-carbossammide trifluoroacetato

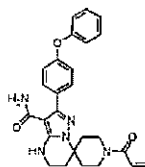
5 [0319]



[0320] Il composto **42** è stato preparato da 1-benzil-2'-(4-fenossifenil)-5',6'-diidro-4'H-spiro[piperidina-4,7'-pirazolo[1,5-a]pirimidina]-3'-carbossammide secondo la stessa procedura del composto **39**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (br s, 2H), 7,51 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,11-7,04 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 3,40-3,33 (m, 4H), 3,17-3,06 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 2H). MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 403,9.

Composto 43: 1-acriloil-2'-(4-fenossifenil)-5',6'-diidro-4'H-spiro[piperidina-4,7'-pirazolo[1,5-a]pirimidina]-3'-carbossammide

15 [0321]



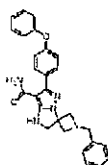
[0322] Il composto **43** è stato preparato dal composto **42** e cloruro di acrilioile secondo la stessa procedura del composto **8**. $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,12-7,01 (m, 4H), 6,85 (dd, $J = 10,4, 16,7$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,11 (dd, $J = 2,4, 16,7$ Hz, 1H), 5,68 (dd, $J = 2,4, 10,4$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,43 (t, $J = 12,0$, 1H),

Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

3,37-3,33 (m, 2H), 3,16 (t, $J = 12,0\text{Hz}$, 1H), 2,24-2,08 (m, 4H), 1,82-1,73 (m, 2H). MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 457,9.

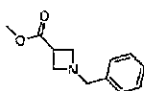
Esempio 19: sintesi dei composti 44-46

Composto 44: 1-benzil-6'-(4-fenossifenil)-1',2'-diidrospiro[azetidina-3,3'-imidazo[1,2-b]pirazolo]-7'-carbossammide
5 [0323]



Fase 1: metil 1-benzilazetidina-3-carbossilato

[0324]

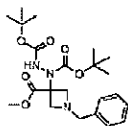


10

[0325] A una soluzione di metile azetidina-3-carbossilato (5,0 g, 33,1 mmol) e DIEA (10,7 g, 82,8 mmol) in DMF (50 mL) è stato addizionato goccia a goccia bromometilbenzene (5,7 g, 33,1 mmol) a 0 ° per 10 min. Dopo agitazione per 2 ore a temperatura ambiente, la miscela è stata versata in acqua (50 mL) ed estratta con EA (50 mL×3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na₂SO₄ e concentrati e purificati mediante cromatografia su colonna su silice (EA/PE = 1/4) per dare il prodotto (3,5 g, 51,6%) come olio giallo chiaro. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,34-7,20 (m, 5H), 3,62 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,29-3,31 (m, 2H), 3,19-3,22 (m, 2H). MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 206,0.

20 **Fase 2: di-terz-butil 1-(1-benzil-3-(metossicarbonil)azetidina-3-il)idrazina-1,2-dicarbossilato**

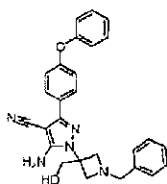
[0326]



[0327] Il prodotto desiderato è stato preparato da metil 1-benzilazetidina-3-carbossilato e diterz-butil azodicarbossilato utilizzando la stessa procedura della fase 1 del composto 38. MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 435,9.

Fase da 3 a 5: 5-ammino-1-(1-benzil-3-(idrossimetil)azetidina-3-il)-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrile

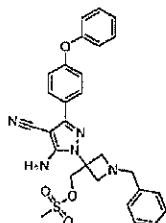
[0328]



[0329] Il prodotto desiderato è stato preparato da di-terz-butil 1-(1-benzil-3-(metossicarbonil)azetidina-3-il)idrazina-1,2-dicarbossilato utilizzando le stesse procedure (fase da 2 a 4) del composto 38. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,36-7,21 (m, 5H), 7,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,11-7,04 (m, 4H), 6,17 (s, 2H), 5,50 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,61-3,63 (m, 4H), 3,38 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H). MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 451,9.

Fase 6: (3-(5-ammino-4-ciano-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-1-il)-1-benzil azetidina-3-il) metil metansolfonato

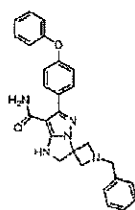
15 [0330]



[0331] Il prodotto desiderato è stato preparato da 5-ammino-1-(1-benzil-3-(idrossimetil)azetidina-3-il)-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrile utilizzando la stessa procedura della fase 5 per il composto 38. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,82-7,74 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,36-7,23 (m, 5H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 4H), 6,52 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 529,9.

Fase 7, 8: 1-benzil-6'-(4-fenossifenil)-1',2'-diidrospiro[azetidina-3,3'-imidazo[1,2-b]pirazolo]-7'-carbossammide

[0332]

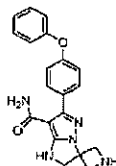


10 [0333] Il prodotto desiderato è stato preparato da (3-(5-ammino-4-ciano-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-1-il)-1-benzilazetidina-3-il)metil metansolfonato utilizzando le stesse procedure (fase 6 e 7) del composto 38. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 4H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,54 (s, 4H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 451,9.

Composto 45: 6'-(4-fenossifenil)-1',2'-diidrospiro[azetidina-3,3'-imidazo[1,2-b]pirazolo]-7'-carbossammide

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.F. n° USBM-041R

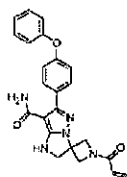
[0334]



[0335] Il prodotto desiderato è stato preparato dal composto 44 utilizzando la stessa procedura del composto 39. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H),
5 6,62 (s, 1H), 4,19-4,20 (m, 4H), 3,78 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 361,9.

Composto 46: 1-acriloil-6'-(4-fenossifenil)-1',2'-diidrospiro[azetidina-3,3'-imidazo[1,2-b]pirazolo]-7'-carbossammide

[0336]



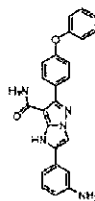
[0337] Il prodotto desiderato è stato preparato dal composto 45 e cloruro di acrilioile utilizzando la stessa procedura del composto 8. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,36 (dd, *J* = 17,0, 10,3 Hz, 1H), 6,15 (dd, *J* = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 10,3, 2,1 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H). MS (ESI, m/e)
15 [M+1]⁺ 415,9.

Esempio 20: sintesi dei composti 47-50

Composto 47: 2-(3-amminofenil)-6-(4-fenossifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazolo-7-carbossammide

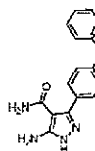
[0338]

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.A. n° USBM-041R



Fase 1: 5-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbossammide

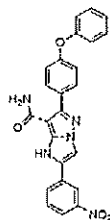
[0339]



[0340] Una soluzione di 5-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrile (1,0 g, 3,6 mmol) in H₃PO₄ (20 mL) è stata riscaldata a 120 °C per 4 ore. La miscela è stata quindi versata in acqua (100 mL), estratta con EA (100 mL x 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na₂SO₄ e concentrati per dare il prodotto (850 mg, 77,5%) come solido giallo. MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 295,1.

Fase 2: 2-(3-nitrofenil)-6-(4-fenossifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazolo-7-carbossammide

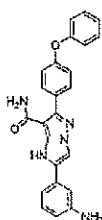
[0341]



[0342] Una miscela di 5-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbossammide (29,4 mg, 0,1 mmol) e 2-bromo-1-(3-nitrofenil)etanone (24,4 mg, 0,1 mmol) in EtOH (2 mL) è stata agitata a 80 °C per 16 ore. La miscela è stata filtrata per dare 5 mg di 2-(3-nitrofenil)-6-(4-fenossifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazolo-7-carbossammide grezza come solido giallo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 440,0.

Fase 3: 2-(3-amminofenil)-6-(4-fenossifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazolo-7-carbossammide

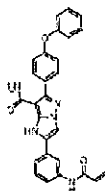
[0343]



[0344] A una soluzione di 2-(3-nitrofenil)-6-(4-fenossifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazolo-7-carbossammide (600 mg, 1,37 mmol) in 10 mL di MeOH e 10 mL di DCM è stato addizionato il 10% p/p di Pd/C (100 mg). Dopo agitazione a TA sotto H₂ per 4 ore, la miscela è stata filtrata. Il filtrato è stato concentrato e purificato mediante HPLC preparativa eluendo dal 30% al 90% di CH₃CN nello 0,1% di TFA in H₂O. Le frazioni contenenti il prodotto desiderato sono state combinate e liofilizzate durante la notte per dare 73 mg (13%) di 2-(3-amminofenil)-6-(4-fenossifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazolo-7-carbossammide come solido bianco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,03 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H) e 6,98-6,86 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 409,9.

15 **Composto 48: 2-(3-acrilammidofenil)-6-(4-fenossifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazolo-7-carbossammide**

[0345]

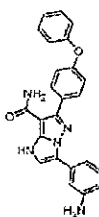


Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-04TR

[0346] Il prodotto desiderato è stato preparato da 2-(3-amminofenil)-6-(4-fenossifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazolo-7-carbossammide e cloruro di acrilile utilizzando la stessa procedura del composto 8. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8,06 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 5H), 7,15 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,09-7,05 (m, 4H),
5 6,49-6,37 (m, 2H) e 5,80 (dd, *J* = 4,0, 8,8 Hz, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺463,9.

Composto 49: 3-(3-amminofenil)-6-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo[1,5-a]imidazolo-7-carbossammide

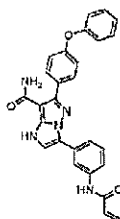
[0347]



[0348] Il composto desiderato è stato separato come altro isomero nella fase 2 del
10 composto 48. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,22 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,81-7,68 (m, 3H), 7,46-7,37 (m, 4H), 7,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,13-7,08 (m, 5H) e 6,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 410,1.

Composto 50: 3-(3-acrilammidofenil)-6-(4-fenossifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazolo-7-carbossammide

15 [0349]



[0350] Il prodotto desiderato è stato preparato dal composto 49 e cloruro di acrilile utilizzando la stessa procedura del composto 8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,18 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,80-7,73 (m,

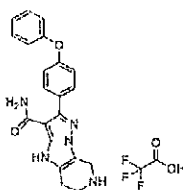
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

4H), 7,46-7,40 (m, 3H), 7,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,13-7,07 (m, 4H), 6,50 (dd, $J = 10,2, 17,0$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 5,76 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 463,9$.

Esempio 21: sintesi dei composti da 51 a 60

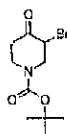
- 5 **Composto 51: 2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4h-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide trifluoroacetato**

[0351]



Fase 1: terz-butil 3-bromo-4-ossopiperidina-1-carbossilato

[0352]



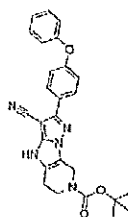
- 10 [0353] A una soluzione di terz-butil 4-ossopiperidina-1-carbossilato (5 g, 25 mmol) in 30 mL di DMF a TA è stata addizionata TEA (7,7 mL, 55 mmol) seguita da TMSCl (3,5 mL, 27,6 mmol), quindi la miscela è stata agitata a 75 °C durante la notte. La reazione è stata raffreddata a TA, è stato addizionato NaHCO₃ freddo saturo acquoso (200 mL) seguito da esano freddo (200 mL). Lo strato organico è stato lavato con soluzione
- 15 salina, essiccato su Na₂SO₄, concentrato per ottenere il prodotto grezzo utilizzato direttamente nella fase successiva. Il residuo è stato disciolto in 15 mL di THF e agitato a 0 °C per 15 min. Una soluzione di NBS (4,47 g, 25 mmol) in 80 mL di THF è stata addizionata lentamente. Dopo l'addizione, la reazione è stata agitata a TA durante la

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P. n° USBM-041R

notte. Alla reazione è stata addizionata acqua (200 mL) seguita da 200 mL di esano. Lo strato organico è stato lavato con soluzione salina, essiccato su Na₂SO₄ e concentrato per ottenere il prodotto grezzo, che è stato cromatografato su 60 g di gel di silice utilizzando PE/EA (da 20/1 a 8/1) come eluente per dare 5,56 g (78%) di terz-butil 3-bromo-4-ossopiperidina-1-carbossilato come solido bianco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,85-4,70 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 1H), 3,90-3,55 (m, 3H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,54-2,44 (m, 1H), 1,43 (s, 9H). MS (ESI) m/e [M-t-Bu]⁺ 221,9, 224,0.

Fase 2: terz-butil3-ciano-2-(4-fenossifenil)-5,6-diidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-7(8H)-carbossilato

10 [0354]



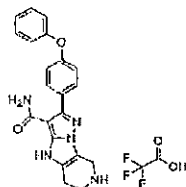
[0355] Una miscela di 5-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrile (1,5 g, 5,4 mmol) e K₂CO₃ (2,24 g, 16,3 mmol) in 50 mL di DMF a 80 °C è stata agitata sotto N₂ per 45 min. prima di addizionare terz-butil 3-bromo-4-ossopiperidina-1-carbossilato (4,5 g, 16,3 mmol) in una porzione. Quindi, la miscela è stata agitata a 80 °C per 1 ora.

15 Dopo il raffreddamento a TA, sono stati addizionati 150 mL di acqua e 150 mL di EA. La fase acquosa è stata ulteriormente estratta con EA (100 mL x 3). Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione salina, essiccati su Na₂SO₄ e concentrati per ottenere il prodotto grezzo, che è stato cromatografato su 15 g di gel di silice utilizzando DCM/MeOH (da 400/1 a 200/1) come eluente per dare 850 mg (35%) di terz-butil 3-

20 ciano-2-(4-fenossifenil)-5,6-diidro -4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-7(8H)-carbossilato come solido biancastro. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 455,9.

Fase 3: 2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4h-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide trifluoroacetato

[0356]

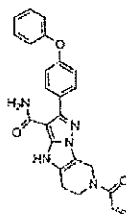


5 **[0357]** Una soluzione di *terz*-butil 3-ciano-2-(4-fenossifenil)-5,6-diidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-7(8H)-carbossilato (130 mg, 0,28 mmol) in H₃PO₄ (85% in peso in 20 mL di H₂O) è stata agitata a 100 °C per 1,5 ore, fino a quando le analisi TLC e LCMS hanno dimostrato che la maggior parte del materiale di partenza si era consumato. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente e
10 versata in acqua (100 mL). La miscela è stata regolata a PH = 9-10 con K₂CO₃ solido. La sospensione è stata estratta con EA (100 mL x 4). Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione salina (200 mL), essiccati su Na₂SO₄ e concentrati per ottenere il prodotto grezzo, che è stato purificato con HPLC preparativa eluendo da 10% a 90% di CH₃CN nello 0,1% di TFA in H₂O. Le frazioni contenenti il prodotto desiderato sono
15 state combinate e liofilizzate durante la notte per dare 15 mg (11%) di 2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide trifluoroacetato come solido bianco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,99 (s, 1H), 9,32 (s, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10-7,06 (m, 4H), 4,44 (s, 2H), 3,49 (m, 2H),
20 2,95-2,92 (m, 2H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 373,9.

Composto 52: 7-acriloil-2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4h-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide

[0358]

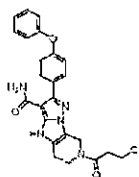
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R



[0359] Il prodotto desiderato è stato preparato dal composto **51** e cloruro di acriliole utilizzando la stessa procedura del composto **8**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ at 80 °C) δ 11,55 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,10-7,05 (m, 4H), 6,88 (dd, *J* = 10,6, 17,1 Hz, 1H),
5 6,24 (s, 2H), 6,15 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 5,74 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,94-3,91 (m, 2H), 2,80-2,76 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 427,9.

Composto 53: 7-(3-cloropropanoil)-2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide

[0360]



10

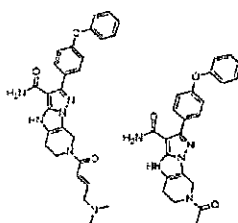
[0361] 7-Acryloyl-2-(4-phenoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]pyridine-3-carboxamide (40 mg, 0.09 mmol) was suspended in HCl saturo (gas)/diossano (50 mL), quindi la miscela è stata agitata a TA per circa 1,5 ore e concentrata a essiccamento. Il residuo è stato sospeso in 2 mL di
15 MeOH e 2 mL di acqua. Lo strato organico è stato scartato, lo strato acquoso è stato liofilizzato per ottenere 40 mg (90%) di 7-(3-cloropropanoil)-2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide come solido biancastro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,79-11,76 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10-

Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

7,04 (m, 4H), 4,71-4,70 (m, 2H), 3,85-3,79 (m, 4H), 3,02 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,79-2,69 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 463,8, 465,8.

Composti 54 e 55: (*E*)-7-(4-(dimetilammino)but-2-enoil)-2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide e 7-acetil-2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide

[0362]



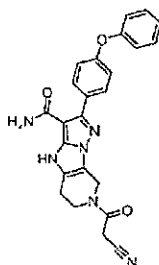
[0363] Una miscela di acido (*E*)-4-(dimetilammino)but-2-enoico cloridrato (147 mg, 0,88 mmol), HATU (611 mg, 1,6 mmol) e TEA (328 mg, 3,2 mmol) in 50 mL di DCM è stata agitata a TA per circa 2 ore prima di aggiungere 2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide (300 mg, 0,8 mmol). La miscela è stata agitata a TA durante la notte. Le analisi TLC e LCMS hanno dimostrato che il materiale di partenza si era consumato. Alla reazione sono stati addizionati 100 mL di acqua e 50 mL di DCM. La fase acquosa è stata ulteriormente estratta con 50 mL di DCM. Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione salina, essiccati su Na_2SO_4 , concentrati per ottenere il prodotto grezzo, che è stato cromatografato su 5 g di gel di silice utilizzando DCM/MeOH (da 20/1 a 10/1) come eluente per dare 145 mg (37%) di (*E*)-7-(4-(dimetilammino)but-2-enoil)-2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide, che è stata essiccata mediante liofilizzazione. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 at 80 °C) δ 11,52 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,12-6,99 (m, 4H), 6,78-6,56 (m, 2H),

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

6,22 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,89 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,12 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,80-2,72 (m, 2H), 2,22 (s, 6H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 484,9.

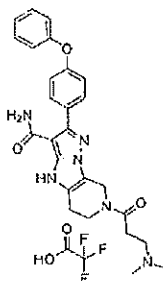
[0364] 7-Acetil-2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide è stata preparata come sottoprodotto a causa della presenza
5 di residuo di HOAc nell'ultima fase. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,77-11,73 (m, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,13-6,94 (m, 4H), 4,68 (s, 2H), 3,83-3,76 (m, 2H), 2,82-2,77 (m, 2H), 2,14 (s, 3H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 416.

Composto 56: 7-(2-cianoacetil)-2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-
10 pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide
[0365]



[0366] Il composto desiderato è stato preparato da 2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-
4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide e acido 2-cianoacetico
15 secondo la stessa procedura del composto 54. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 a 80 °C) δ 11,55 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,11-6,93 (m, 4H), 6,22 (br s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,86-3,79 (m, 2H), 2,84-2,73 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 440,9.

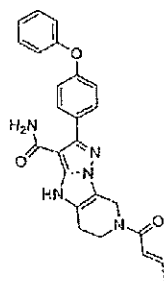
Composto 57: 7-(3-(dimetilammino)propanoil)-2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-
20 4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide trifluoroacetato
[0367]



[0368] A una soluzione di 7-acrioloil-2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-
pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide (6 mg, 0,014 mmol) in 5 mL
di MeOH a TA è stato addizionato NaOMe (15 mg, 0,28 mmol) seguito da
5 dimetilammina cloridrato (12 mg, 0,14 mmol), quindi la miscela è stata agitata a 50 °C
durante la notte. Dopo il raffreddamento a temperatura ambiente, la miscela è stata
concentrata. Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa eluendo dallo 0%
al 60% di CH₃CN in H₂O. Le frazioni contenenti il prodotto desiderato sono state
combinare e liofilizzate durante la notte per dare 2,5 mg (35%) di 6-(3-
10 (dimetilammino)propanoil)-2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-
pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide come solido giallo. ¹H NMR
(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,84-11,82 (m, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,69-7,66 (m, 2H), 7,44 (d,
J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10-7,04 (m, 4H),
4,75-4,72 (m, 2H), 3,87-3,82 (m, 2H), 3,02-3,00 (m, 2H), 2,84-2,78 (m, 2H), 2,77 (s,
15 6H), 2,71-2,68 (m, 2H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 472,9.

**Composto 58: 7-(but-2-enil)-2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-
pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide**

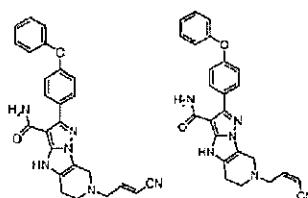
[0369]



[0370] Il composto desiderato è stato preparato da 2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide e acido but-2-enoico secondo la stessa procedura del composto 54. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,78-11,71 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,11-7,04 (m, 4H), 6,73-6,63 (m, 2H), 4,80-4,71 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,76-2,70 (m, 2H), 1,88-1,86 (m, 3H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 441,9.

Composti 59 e 60: (*E*)-7-(3-cianoallil)-2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide e (*Z*)-7-(3-cianoallil)-2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide

[0371]



[0372] A una soluzione di 2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide (100 mg, 0,268 mmol) in 10 mL di acetone a TA è stato addizionato K₂CO₃ (140 mg, 1,07 mmol). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 2 ore, è stato addizionato 4-bromobut-2-enitrile (40 mg, 0,268 mmol) in

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

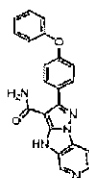
2 mL di acetone e agitato a temperatura ambiente durante la notte. La miscela è stata quindi ripartita tra EA (50 mL) e acqua (100 mL). La fase acquosa è stata ulteriormente estratta con 50 mL di EA. Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione salina, essiccati su Na₂SO₄, concentrati per ottenere il prodotto grezzo, che è stato
5 ulteriormente purificato mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 15/1) per dare 7 mg (6%) di (*E*)-7-(3-cianoallil)-2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide come solido giallo chiaro.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,45 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,42-7,30 (m, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,76 (dt,
10 *J* = 16,3, 4,6 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,41 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 2,95-2,75 (m, 4H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺439,9.

[0373] 4 mg (3,4%) di (*Z*)-7-(3-cianoallil)-2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide come solido giallo chiaro.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,22 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,41-7,33 (m,
15 2H), 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,70-6,59 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,53 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,64 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,99-2,80 (m, 4H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 439,9.

Esempio 22: sintesi dei composti da 61 a 64

Composto 61: 2-(4-fenossifenil)-4H-pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridina-3-
20 carbossammide

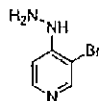
[0374]



Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. 47 USBM-041R

Fase 1: 3-bromo-4-idrazinilpiridina

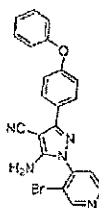
[0375]



[0376] Una miscela di 3-bromo-4-cloropiridina (5 g, 0,026 mol) e idrazina idrato (80%
5 in acqua, 80 mL) in diossano (100 mL) è stata agitata a 100 °C durante la notte. Dopo il
raffreddamento a temperatura ambiente, la miscela è stata concentrata. Il residuo è stato
ripartito tra 300 mL di EA e 300 mL di NH₄Cl acquoso saturo. Lo strato organico è stato
lavato con soluzione salina, essiccato su Na₂SO₄, filtrato e concentrato per ottenere il
prodotto grezzo, che è stato sospeso in 30 mL di alcol isopropilico freddo e filtrato. Il
10 solido raccolto è stato essiccato in aria per ottenere 4,2 g (87%) di 3-bromo-4-
idrazinilpiridina come solido bianco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (s, 1H),
8,07 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H).

**Fase 2: 5-ammino-1-(3-bromopiridin-4-il)-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-
carbonitrile**

15 [0377]



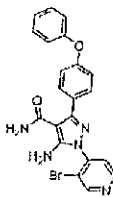
[0378] Una miscela di 2-(metossi(4-fenossifenil)metilene)malononitrile (7,3 g, 0,026
mol) e 3-bromo-4-idrazinilpiridina (4,2 g, 0,022 mol) in etanolo (300 mL) è stata agitata
a refluxo sotto N₂ durante la notte. La miscela è stata raffreddata lentamente a TA e

Ines Sangiacomo
Consulente in P.D. n° USBM-041R

agitata a TA per circa 4 ore fino a quando il solido è precipitato. Il solido è stato filtrato, raccolto e lavato con esano per ottenere 3,38 g (35%) di 5-ammino-1-(3-bromopiridin-4-il)-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrile come solido giallo chiaro. MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 431,8, 433,8.

5 **Fase 3: 5-ammino-1-(3-bromopiridin-4-il)-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbossammide**

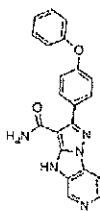
[0379]



[0380] Il composto desiderato è stato preparato da 5-ammino-1-(3-bromopiridin-4-il)-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrile secondo la stessa procedura della fase 3 per il composto 51. MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 449,8, 451,8.

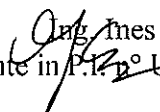
Fase 4: 2-(4-fenossifenil)-4H-pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide

[0381]



15

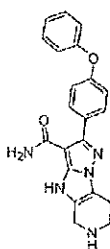
[0382] Una miscela di 5-ammino-1-(3-bromopiridin-4-il)-3-(4-fenossifenil)-1H-


Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

pirazolo- 4-carbossammide (3,96 g, 8,8 mmol), CuI (836 mg, 4,4 mmol), *N,N*-
dimetiletano-1,2-diammina (77 mg, 0,88 mmol), K₃PO₄ (5,59 g, 26,4 mmol) in 100 mL
di DMF è stata agitata a 100 °C sotto N₂ per 2 ore, fino a quando la TLC ha dimostrato
che la maggior parte del materiale di partenza si era consumato. Dopo il raffreddamento
5 a temperatura ambiente, la miscela è stata filtrata e concentrata. Il residuo è stato
cromatografato su 30 g di gel di silice utilizzando DCM/MeOH (da 20/1 a 10/1) come
eluente per dare 3,2 g (99%) di 2-(4-fenossifenil)-4H-pirazolo [1',5':1,2]imidazo[4,5-
c]piridina-3-carbossammide come solido marrone. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ
12,63 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,6 Hz,
10 2H), 7,45 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,14-
7,09 (m, 4H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 369,9.

**Composto 62: 2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4h-pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-
c]piridina-3-carbossammide**

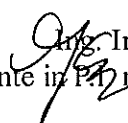
[0383]

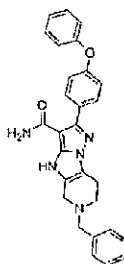


15

**Fase 1: 6-benzil-2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4h-
pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide**

[0384]

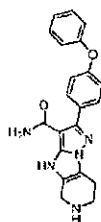

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.A. n° USBM-041R



[0385] A una sospensione di 2-(4-fenossifenil)-4H-pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide (2,46 g, 0,0067 mol) in 150 mL di THF è stato addizionato bromuro di benzile (1,14 g, 0,0067 mol) goccia a goccia, quindi la miscela è stata agitata a 65 °C durante la notte. Dopo raffreddamento a TA, la miscela è stata concentrata, il residuo è stato sospeso in 150 mL di MeOH, è stato addizionato NaBH₄ (10 g, 0,26 mol) in porzioni. La miscela è stata agitata a TA durante la notte. Alla reazione sono stati addizionati 200 mL di acqua seguiti da 200 mL di DCM. La fase acquosa è stata ulteriormente estratta con 100 mL di DCM. Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione salina, essiccati su Na₂SO₄ e concentrati per ottenere il prodotto grezzo, che è stato cromatografato su 10 g di gel di silice utilizzando DCM/MeOH (da 200/1 a 80/1) come eluente per dare 0,786 g (26%) di 6-benzil-2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide come schiuma marrone. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 463,9.

15 **Fase 2: 2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4h-pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide**

[0386]

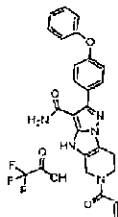


[0387] Una miscela di 6-benzil-2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-

Ines Sangiacomo
Consulente in P.R. n° USBM-041R

pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide (640 mg, 0,00138 mol) e il 10% p/p di Pd/C (700 mg) in 60 mL di MeOH è stata agitata a temperatura ambiente sotto 1 atm. di H₂ durante la notte. Le analisi TLC e LCMS hanno dimostrato che il materiale di partenza si era consumato. La reazione è stata filtrata, il filtrato è stato
5 concentrato per ottenere 397 mg (77%) di 2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 7,65-7,55 (m, 2H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,11-6,99 (m, 4H), 4,18 (s, 2H), 3,44 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,01 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 373,9.

10 **Composto 63: 6-acriloil-2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4h-pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide trifluoroacetato [0388]**



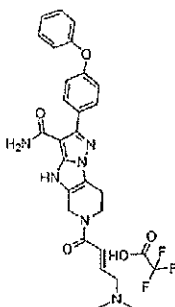
[0389] Il composto desiderato è stato preparato da 2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-
15 4H-pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide e cloruro di acrilioile secondo la stessa procedura del composto 8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,79 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17-7,11 (m, 4H), 7,06-6,98 (m, 1H), 7,22-6,26 (m, 1H), 5,84-5,82 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,00-3,97 (m, 2H), 2,94-2,90 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 427,9.

20 **Composto 64: (E)-6-(4-(dimetilammino)but-2-enoil)-2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide**

Ing. Ives Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

trifluoroacetato

[0390]

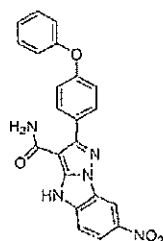


[0391] Il composto desiderato è stato preparato da 2-(4-fenossifenil)-5,6,7,8-tetraidro-
5 4H-pirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide e acido (*E*)-4-
(dimetilammino)but-2-enoico cloridrato secondo la stessa procedura del composto 54.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,82-11,74 (m, 1H), 10,06 (br s, 1H), 7,66 (d, *J* =
8,6 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H),
7,10-7,05 (m, 4H), 6,74-6,54 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,99-3,86 (m, 4H), 2,88-2,76 (m,
10 2H), 2,78 (s, 6H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 484,9.

Esempio 23: sintesi dei composti 65-67

Composto 65: 7-nitro-2-(4-fenossifenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazolo-3-carbossammide

[0392]

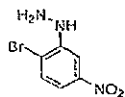


15

Fase 1: (2-bromo-5-nitrofenil)idrazina

[0393]

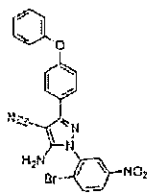
Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R



[0394] A una sospensione di 2-bromo-5-nitroanilina (1 g, 4,6 mmol) in HCl conc. (10 mL) a 0 °C è stata lentamente addizionata una soluzione di NaNO₂ (382 mg, 5,5 mmol) in acqua (1,5 mL). Quindi, la miscela è stata agitata a 0 °C per 3 ore fino a quando le
5 analisi TLC e LCMS hanno dimostrato che la maggior parte della 2-bromo-5-nitroanilina si era consumata. SnCl₂ (1,90 g, 10 mmol) in HCl conc. (3 mL) è stato addizionato lentamente. La miscela è stata quindi agitata a TA per 2 ore prima di essere nuovamente raffreddata a 0 °C. Quindi, il PH è stato regolato con NaHCO₃ saturo acquoso a 7-8. La miscela è stata estratta con etilacetato (3 x 50 mL). Gli strati organici
10 sono stati lavati con soluzione salina, essiccati su Na₂SO₄, filtrati e concentrati per ottenere il prodotto grezzo, che è stato ulteriormente cromatografato su 10 g di gel di silice utilizzando PE/EA (da 20/1 a 4/1) come eluente per dare 560 mg (51%) di (2-bromo-5-nitrofenil)idrazina come solido arancione. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (d, *J*= 2,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*= 8,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J*= 2,8, 8,6 Hz, 1H), 7,04 (s,
15 1H), 4,38 (s, 2H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 232, 234.

Fase 2: 5-ammino-1-(2-bromo-5-nitrofenil)-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrile

[0395]



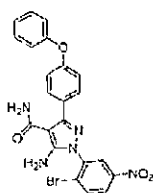
20 [0396] A una soluzione di 2-(metossi(4-fenossifenil)metilene)malononitrile (392 mg, 1,42 mmol) in etanolo (30 mL) è stata addizionata (2-bromo-5-nitrofenil)idrazina (300

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. 45 USBM-04TR

mg, 1,29 mmol) in una porzione, quindi la miscela è stata agitata a 70 °C sotto N₂ durante la notte. La miscela è stata concentrata a essiccamento e cromatografata su 5 g di gel di silice con PE/EA (da 10/1 a 2/1) come eluente per dare 128 mg (21%) di 5-ammino-1-(2-bromo-5-nitrofenil)-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrile come solido giallo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 476, 478.

Fase 3: 5-ammino-1-(2-bromo-5-nitrofenil)-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbossammide

[0397]



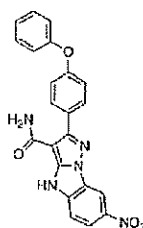
10 [0398] Una miscela di 5-ammino-1-(2-bromo-5-nitrofenil)-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrile (137 mg, 0,287 mmol) in acido fosforoso (85% in peso in H₂O, 10 mL) è stata agitata a 100 °C per 1 ora, fino a quando le analisi TLC e LCMS hanno dimostrato che la maggior parte del materiale di partenza si era consumato. La reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e ripartita tra acqua (40 mL) ed EA (40 mL).

15 Lo strato organico è stato separato dallo strato acquoso. La fase acquosa è stata quindi estratta con EA (20 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione salina (50 mL), essiccati su Na₂SO₄ e concentrati per ottenere il prodotto grezzo (149 mg), che è stato utilizzato nella fase successiva senza ulteriore purificazione. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 494, 496.

20 **Fase 4: 7-nitro-2-(4-fenossifenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazolo-3-carbossammide**

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM 041R

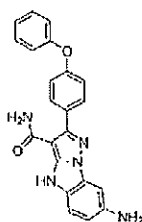
[0399]



[0400] Una miscela di 5-ammino-1-(2-bromo-5-nitrofenil)-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbossammide (149 mg, 0,3 mmol, grezza), CuI (5,7 mg, 0,03 mmol),
5 N',N2-dimetiletano-1,2-diammina (3 mg, 0,03 mmol), K3PO4 (64 mg, 0,3 mol) in 15 mL di DMF è stata agitata a 60 °C sotto N₂ per 5 ore, fino a quando l'analisi TLC ha dimostrato che la maggior parte del materiale di partenza si era consumato. La reazione è stata raffreddata a TA. Il solvente è stato rimosso a pressione ridotta. Il residuo è stato cromatografato su 5 g di gel di silice utilizzando DCM/MeOH (da 200/1 a 20/1) per
10 dare 62 mg (52%) di 7-nitro-2-(4-fenossifenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazolo-3-carbossammide come solido marrone. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 414.

Composto 66: 7-ammino-2-(4-fenossifenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazolo-3-carbossammide

[0401]



15

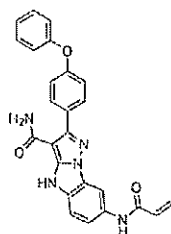
[0402] A una soluzione di 7-nitro-2-(4-fenossifenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazolo-3-carbossammide (9 mg, 0,022 mmol) in 3 mL di HOAc è stata addizionata polvere di zinco (14 mg, 0,22 mmol). Quindi, la miscela è stata agitata a TA per 20 min.

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.A. n° USBM-041R

fino a quando le analisi TLC e LCMS hanno dimostrato che la maggior parte del materiale di partenza si era consumato. Il solido di reazione è stato filtrato. Il filtrato è stato concentrato, sospeso in 10 mL di EA e filtrato. IL filtrato è stato concentrato per ottenere il prodotto come solido bianco (4 mg, 50%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD-d}_4$) δ
5 7,60 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,08 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,05-6,95 (m, 4H), 6,79 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 384.

Composto 67: 7-acrilammido-2-(4-fenossifenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazolo-3-carbossammide

10 [0403]



[0404] A una soluzione di 7-ammino-2-(4-fenossifenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazolo-3-carbossammide (45 mg, 0,11 mmol) in 10 mL di DCM a 0 °C è stata addizionata TEA (36 mg, 0,35 mmol). Cloruro di acrilile (11mg, 0,12 mmol) in 2 mL
15 di DCM è stato addizionato goccia a goccia per un periodo di 20 min. La miscela è stata agitata fino a quando le analisi TLC e LCMS hanno dimostrato che la maggior parte del materiale di partenza si era consumato. La miscela è stata quindi ripartita tra acqua (50 mL) e DCM (20 mL), estratta con altri 20 mL di DCM. Lo strato organico è stato lavato con soluzione salina, essiccato su Na_2SO_4 , concentrato e purificato mediante TLC
20 preparativa (DCM/MeOH = 20/1) per ottenere 4 mg (7,8%) di 7-acrilammido-2-(4-fenossifenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazolo-3-carbossammide come solido

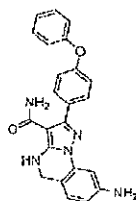
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.L. n° USBM-041R

grigio. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD-d}_4$) δ 8,25 (s, 1H), 7,61 (d, $J= 8,4$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J= 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J= 8,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J= 7,6$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J= 7,6$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J= 7,6$ Hz, 1H), 7,05-6,90 (m, 4H), 6,42-6,25 (m, 2H), 5,69 (dd, $J= 9,6$, 1,9 Hz, 1H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 438.

5 **Esempio 24: sintesi dei composti 68-69**

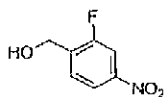
Composto 68: 8-ammino-2-(4-fenossifenil)-4,5-diidropirazolo[1,5-a] chinazolina-3-carbossammide

[0405]



10 **Fase 1: (2-fluoro-4-nitrofenil)metanolo**

[0406]

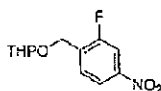


[0407] A una soluzione di 2-fluoro-4-nitrobenzaldeide (1,0 g, 5,92 mmol) in CH_3OH (10 mL) è stato addizionato NaBH_4 (814 mg, 22 mmol). Dopo agitazione a TA per 15 min., la miscela è stata concentrata. Il residuo è stato ripartito tra 100 mL di EA e 100 mL di soluzione salina. Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione salina (100 mL x 2), essiccati su Na_2SO_4 e concentrati per dare 1,0 g di (2-fluoro-4-nitrofenil)metanolo (99%) come solido rosso. MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 172,0.

Fase 2: 2-(2-fluoro-4-nitrobenzilossi)-tetraidro-2H-pirano

Ines Sangiacomo
Consulente in P.R. n° USBM-041R

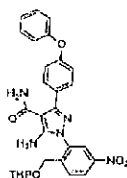
[0408]



[0409] A una soluzione di (2-fluoro-4-nitrofenil)metanolo (755 mg, 4,42 mmol) in 10 mL di DCM sono stati addizionati TsOH (100 mg, 0,13 mmol) e DHP (408 mg, 4,86 mmol). Dopo agitazione a TA per 16 ore, la miscela è stata concentrata. Il residuo è stato ripartito tra 100 mL di EA e 100 mL di soluzione salina. Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione salina (100 mL x 2), essiccati su Na₂SO₄, concentrati e purificati mediante cromatografia su colonna su gel di silice (eluizione con PE/EA) per dare 900 mg (80%) di 2-(2-fluoro-4-nitrobenzilossi)-tetraidro-2H-pirano come olio incolore. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (dd, *J* = 3,0, 6,2 Hz, 1H), 8,26-8,30 (m, 1H), 7,53 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,82-4,76 (m, 2H), 4,62 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,52-3,47 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 2H) and 1,58-1,45 (m, 4H).

Fase 3: 5-ammino-1-(5-nitro-2-((tetraidro-2H-piran-2-ilossi)metil)fenil)-3-(4-fenossifenil)-1 H-pirazolo-4-carbossammide

15 [0410]



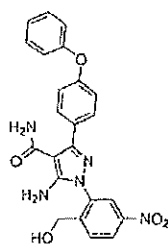
[0411] A una soluzione di 5-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbossammide (27,6 mg, 0,1 mmol) in DMF (3 mL) e CH₃CN (5 mL) sono stati addizionati 2-(2-fluoro-4- nitrobenzilossi)-tetraidro-2H-pirano (25,5 mg, 0,1 mmol) e K₂CO₃ (27,6 mg,

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° 1158M-041R

0,2 mmol). Dopo agitazione a 80 °C sotto N₂ per 16 ore, la miscela è stata concentrata e ricristallizzata con PE/EA per dare 40 mg (80%) di 5-ammino-1-(5-nitro-2-((tetraidro-2H-piran-2-ilossi)metil)fenil)-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbossammide come solido giallo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 512,2.

5 **Fase 4: 5-ammino-1-(2-(idrossimetil)-5-nitrofenil)-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbossammide**

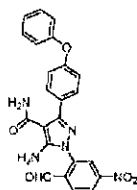
[0412]



[0413] A una soluzione di 5-ammino-1-(5-nitro-2-((tetraidro-2H-piran-2-ilossi)metil)fenil)-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbossammide (690 mg, 1,3 mmol) in 10 mL di CH₃CN è stato addizionato acido cloridrico (3 mL). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 15 minuti, la miscela è stata concentrata per dare 550 mg (95%) di 5-ammino-1-(2-(idrossimetil)-5-nitrofenil)-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbossammide come solido giallo.

15 **Fase 5: 5-ammino-1-(2-formil-5-nitrofenil)-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbossammide**

[0414]

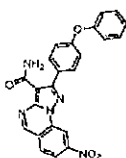


[0415] A una soluzione di 5-ammino-1-(2-(idrossimetil)-5-nitrofenil)-3-(4-fenossifenil)-

Ines Sangiacomo
Consulente in P.A. n° USBM-04TR

1H-pirazolo-4-carbossammide (550 mg, 1,24 mmol) in 20 mL di DCM è stato addizionato MnO₂ (500 mg, 5,75 mmol). Dopo agitazione a TA per 16 ore, la miscela è stata filtrata. Il filtrato è stato concentrato per dare 400 mg (73%) di 5-ammino-1-(2-formil-5-nitrofenil)-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbossamide come solido giallo.

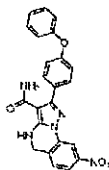
5 **Fase 6: 8-nitro-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a] chinazolina-3-carbossammide**
[0416]



[0417] A una soluzione di 5-ammino-1-(2-formil-5-nitrofenil)-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbossammide (400 mg, 0,9 mmol) in 5 mL di CH₃OH e 5 mL di DCM è stato addizionato HOAc (1 goccia). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 16 ore, la miscela è stata concentrata e purificata mediante cromatografia su colonna su gel di silice eluendo con PE/EA per dare 240 mg (63%) di 8-nitro-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]chinazolina-3-carbossammide come solido giallo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 425,8.

15 **Fase 7: 8-nitro-2-(4-fenossifenil)-4,5-diidropirazolo[1,5-a] chinazolina-3-carbossammide**

[0418]



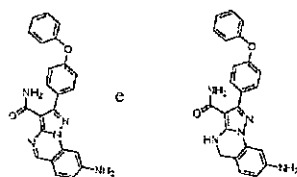
[0419] A una soluzione di 8-nitro-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]chinazolina-3-carbossammide (240 mg, 0,57 mmol) in 10 mL di EtOH e 10 mL di DCM è stato addizionato NaBH₄ (86 mg, 2,26 mmol) a TA. Dopo agitazione a temperatura ambiente per 20 minuti, sono stati addizionati 10 mL di acqua. La miscela è stata concentrata.

Dg. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM 041R

Sono stati addizionati 5 mL di acqua e filtrato. Il pannello è stato lavato con terz-butil metiletere (30 mL) ed essiccato per dare 200 mg (83%) di 8-nitro-2-(4-fenossifenil)-4,5-diidropirazolo[1,5-a]chinazolina-3-carbossamide come solido giallo. MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 427,9.

- 5 **Fase 8: 8-ammino-2-(4-fenossifenil)-4,5-diidropirazolo[1,5-a]chinazolina-3-carbossamide e 8-ammino-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]chinazolina-3-carbossammide**

[0420]

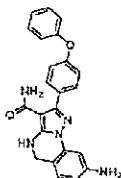


- 10 [0421] A una soluzione di 8-nitro-2-(4-fenossifenil)-4,5-diidropirazolo[1,5-a]chinazolina-3-carbossammide (200 mg, 0,47 mmol) in 30 mL di CH₃OH e 30 mL di DCM è stato addizionato il 10% p/p di Pd/C (100 mg). Dopo agitazione a TA per 1 ora, la miscela è stata filtrata. Il filtrato è stato concentrato per dare 130 mg (70%) di 8-ammino-2-(4-fenossifenil)-4,5-diidropirazolo[1,5-a]chinazolina-3-carbossammide
- 15 grezza e 8-ammino-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]chinazolina-3-carbossammide come solido giallo. MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 398,0, 395,9.

Fase 9: 8-ammino-2-(4-fenossifenil)-4,5-diidropirazolo[1,5-a]chinazolina-3-carbossammide

[0422]

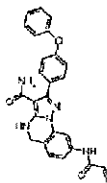
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n. 15 USBM-041R



[0423] A una soluzione della miscela di 8-ammino-2-(4-fenossifenil)-4,5-diidropirazolo[1,5-a]chinazolina-3-carbossamide e 8-ammino-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]chinazolina-3-carbossamide (130 mg, 0,33 mmol) in 10 mL di DCM e 10 mL di CH₃OH è stato addizionato NaBH₄ (277 mg, 3,3 mmol). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 15 minuti, sono stati addizionati 50 mL di acqua. La miscela è stata concentrata e filtrata. Il pannello è stato lavato con acqua (50 mL x 2) per dare 60 mg (46%) di 8-ammino-2-(4-fenossifenil)-4,5-diidropirazolo[1,5-a]chinazolina-3-carbossamide come solido giallo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,14-7,16 (m, 4H), 6,81 (s, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,16 (s, 2H) e 4,37 (s, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 397,9.

Composto 69: 8-acrilammido-2-(4-fenossifenil)-4,5-diidropirazolo[1,5-a]chinazolina-3-carbossammide

15 [0424]



[0425] Il prodotto desiderato è stato preparato dal composto 68 e cloruro di acrilioile utilizzando la stessa procedura del composto 8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 7,39-7,63 (m, 4H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14-7,07 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 6,44 (dd, *J* =

Ing. Ives Sangiacomo
Consulente in P.I. n° 158BM-04TR

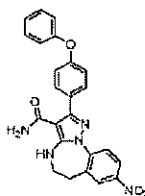
10,4, 17,0 Hz, 1H), 6,26 (dd, $J = 1,6, 17,0$ Hz, 1H), 5,77 (dd, $J = 1,6, 10,4$ Hz, 1H) e 4,51 (s, 2H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 451,9.

Esempio 25: sintesi dei composti 70-72

Composto 70: 8-nitro-2-(4-fenossifenil)-5,6-diidro-4H-benzo[f]pirazolo [1,5-a]

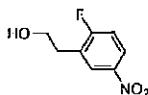
5 **[1,3]diazepina-3-carbossammide**

[0426]



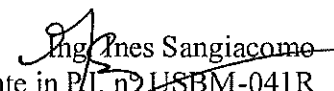
Fase 1: 2-(2-fluoro-5-nitrofenil)etanolo

[0427]



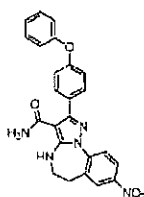
10

[0428] A una soluzione di acido 2-(2-fluoro-5-nitrofenil)acetico (2,0 g, 10 mmol) in THF (50 mL) è stata addizionata una soluzione di complesso di borano dimetilsolfuro (4,0 g, 25 mmol). La reazione è stata riscaldata a 60 °C e agitata per circa 12 ore. Dopo raffreddamento a TA, alla reazione è stata lentamente addizionato CH₃OH (20 mL),
15 concentrato sotto pressione ridotta per rimuovere il solvente. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice (200-300 mesh, PE/EA = 2/1) per dare il prodotto come olio incolore (1,6 g, 86,1%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,27 (t, $J = 3,2, 6,4$ Hz, 1 H), 8,19-8,14 (m, 1 H), 8,45 (t, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,80 (t, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 3,66 (dt, $J = 5,6, 6,4$ Hz, 1 H), 2,86 (t, $J = 6,4$ Hz, 2 H). MS (ESI) m/e


Consulente in P.I. n° USBM-041R

$[M+1]^+$ 186.

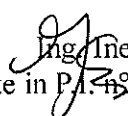
Fase 2: 8-nitro-2-(4-fenossifenil)-5,6-diidro-4H-benzo[f]pirazolo [1,5-a]
[1,3]diazepina-3-carbossammide
[0429]



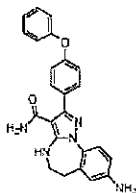
5

[0430] A una soluzione di 5-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbossammide (30 mg, 0,10 mmol) in DMF (5,0 mL) è stato addizionato K_2CO_3 (28 mg, 0,20 mmol), seguito da 2-(2-fluoro-5-nitrofenil)etanolo (37 mg, 0,20 mmol). La miscela è stata riscaldata a 80 °C e agitata per circa 16 ore. Dopo il raffreddamento a temperatura
10 ambiente, la miscela è stata concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato ripartito tra etilacetato (15 mL) e acqua (15 mL), lo strato acquoso è stato estratto con etilacetato (3 x 10 mL). Le fasi organiche combinate sono state lavate con soluzione salina (10 mL), essiccate su Na_2SO_4 , filtrate, concentrate e purificate mediante TLC preparativa (DCM/ CH_3OH = 20/1) per dare circa 5,0 mg (11,1%) del prodotto. 1H NMR (400 MHz,
15 $DMSO-d_6$) δ 8,35 (t, J = 4,0 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J = 2,8, 9,2 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,64-7,60 (m, 2 H), 7,45-7,41 (m, 2 H), 7,22-7,17 (m, 1 H), 7,14-7,09 (m, 4 H), 3,72-3,65 (m, 2 H), 3,29-3,24 (m, 2 H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 442.

20 **Composto 71: 8-ammino-2-(4-fenossifenil)-5,6-diidro-4H-benzo[f]pirazolo [1,5-a] [1,3]diazepina-3-carbossammide**


Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.A. n° USBM-041R

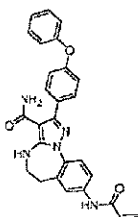
[0431]



[0432] Alla soluzione di 8-nitro-2-(4-fenossifenil)-5,6-diidro-4H-benzo[f]pirazolo[1,5-a][1,3]diazepina-3-carbossamide (80 mg, 0,18 mmol) in etanolo (20 mL) è stato
5 addizionato il 10% p/p di Pd/C (20 mg), la reazione è stata agitata a TA sotto H₂ per
circa 3 ore. Filtrata e lavata con CH₃OH (20 mL), il filtrato è stato concentrato sotto
pressione ridotta, il residuo è stato purificato mediante TLC preparativa (DCM/CH₃OH
= 20/1) per dare il prodotto come solido bianco (20 mg, 26,8%). ¹H NMR (400 MHz,
DMSO-d₆) δ 7,73-7,69 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,21-7,16 (m,
10 1H), 7,13-7,07 (m, 4H), 6,59-6,54 (m, 1H), 6,50-6,47 (m, 1H), 5,70-5,40 (br s, 2H),
3,64-3,59 (m, 2H), 2,99-2,94 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 412.

**Composto 72: 8-acrilammido-2-(4-fenossifenil)-5,6-diidro-4H-benzo[f]pirazolo
[1,5-a] [1,3]diazepina-3-carbossammide**

[0433]



15

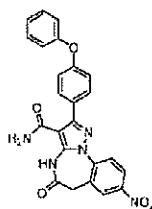
[0434] Il composto desiderato è stato preparato dal composto 71 e cloruro di acrilile secondo la stessa procedura del composto 8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,25 (s,

Fig. 11es Sangiacomo
Consulente in P.A. 4° USBM-041R

1H), 7,95 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 4H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 4H), 6,44 (dd, $J = 10,0, 16,8$ Hz, 1H), 6,27 (dd, $J = 2,0, 16,8$ Hz, 1H), 5,77 (dd, $J = 2,0, 10,0$ Hz, 1H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,05-3,03 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 466.

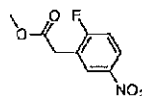
5 **Esempio 26: sintesi dei composti 73-75**

Composto 73: 8-nitro-5-osso-2-(4-fenossifenil)-5,6-diidro-4H-benzo[f]pirazolo [1,5-a] [1,3]diazepina-3-carbossammide
[0435]



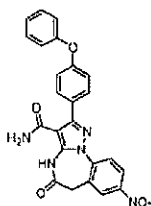
10 **Fase 1: metil 2-(2-fluoro-5-nitrofenil)acetato**

[0436]



[0437] A una soluzione di acido 2-(2-fluoro-5-nitrofenil)acetico (1,0 g, 5,0 mmol) in CH₃OH (20 mL) è stato addizionato H₂SO₄ conc. (0,50 mL), la reazione è stata
15 riscaldata a 80 °C e agitata per circa 3 ore. Dopo il raffreddamento a temperatura ambiente, la reazione è stata versata in acqua (20 mL) e concentrata per rimuovere CH₃OH. Lo strato acquoso è stato estratto con etilacetato (2 x 20 mL), le fasi organiche combinate sono state lavate con soluzione salina (10 mL), essiccate su Na₂SO₄, filtrate e concentrate per dare circa 1,0 g (93,4%) di prodotto come olio incolore. MS (ESI) m/e
20 $[M+1]^+$ 214,0.

Fase 2: 8-nitro-5-osso-2-(4-fenossifenil)-5,6-diidro-4H-benzo[f]pirazolo [1,5-a][1,3]diazepina-3-carbossammide
[0438]

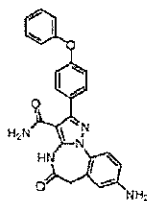


- 5 **[0439]** A una soluzione di 5-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbossammide (30 mg, 0,10 mmol) in DMF (5 mL) sono stati addizionati K_2CO_3 (28 mg, 0,20 mmol) e metil 2-(2-fluoro-5-nitrofenil)acetato (21 mg, 0,10 mmol). La miscela è stata riscaldata a 80 °C e agitata per circa 16 ore. Dopo il raffreddamento a temperatura ambiente, la miscela è stata concentrata a pressione ridotta per rimuovere il solvente. Il residuo è
- 10 stato ripartito con DCM (10 mL) e acqua (10 mL), lo strato acquoso è stato estratto con DCM (2 x 10 mL), le fasi organiche combinate sono state lavate con cloruro di sodio saturo (10 mL), essiccate su solfato di sodio anidro, filtrate, concentrate e purificate mediante TLC preparativa (DCM/ CH_3OH = 20/1) per dare circa 10 mg (21,9%) del prodotto. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,66 (br s, 1H), 8,51 (d, J = 2,6 Hz, 1H),
- 15 8,37 (dd, J = 2,6, 9,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65-7,53 (br s, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 4H), 3,92 (s, 2 H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 456,1.

Composto 74: 8-ammino-5-osso-2-(4-fenossifenil)-5,6-diidro-4H-benzo[f]pirazolo [1,5-a] [1,3]diazepina-3-carbossammide

20 **[0440]**

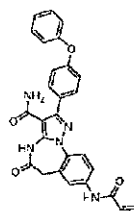
Ing. mes Sangiacomo
Consulente in P. n° USBM-041R



[0441] Il composto 74 è stato preparato da 8-nitro-5-osso-2-(4-fenossifenil)-5,6-diidro -
4H-benzo[f]pirazolo[1,5-a][1,3]diazepina-3-carbossammide secondo la stessa procedura
del composto 71. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7,72-7,67 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,8
5 Hz, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 4H), 6,80 (dd, *J* = 2,6, 8,8
Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 426,1.

Composto 75: 8-acrilammido-5-osso-2-(4-fenossifenil)-5,6-diidro-4H-benzo[f]pirazolo [1,5-a] [1,3]diazepina-3-carbossammide

[0442]



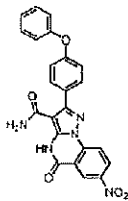
10

[0443] Il composto 75 è stato preparato da 8-ammino-5-osso-2-(4-fenossifenil)-5,6-
diidro-4H-benzo[f]pirazolo[1,5-a][1,3]diazepina-3-carbossammide e cloruro di acrilole
secondo la stessa procedura del composto 8. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7,85-
7,79 (m, 3H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,12-7,06 (m,
15 4H), 6,50-6,35 (m, 2H), 5,81 (dd, *J* = 2,6, 9,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H). MS (ESI) *m/e*
[M+1]⁺ 480,1.

Esempio 27: sintesi dei composti 76-79

Composto 76: 7-nitro-5-osso-2-(4-fenossifenil)-4,5-diidropirazolo[1,5-a] chinazolina-3-carbossammide

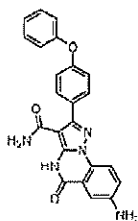
20 [0444]



[0445] Una miscela di 5-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbossammide (220 mg, 0,75 mmol), metil 2-cloro-5-nitrobenzoato (160 mg, 0,75 mmol) e K_2CO_3 (155 mg, 1,13 mmol) in DMF (10 mL) è stata riscaldata a 80 °C per 16 ore sotto N_2 . La reazione
5 è stata versata in acqua (30 mL) ed estratta con etilacetato (20 mL x 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na_2SO_4 , concentrati sotto pressione ridotta fino a residuo, che è stato purificato mediante colonna di gel di silice eluendo con dal 10% al 50% di EA in PE per dare 85 mg (27,3%) di 7-nitro-5-osso-2-(4-fenossifenil)-4,5-diidropirazolo[1,5-a]chinazolina-3-carbossammide come solido giallo. MS (ESI,
10 m/e) $[M+1]^+$ 442,1.

Composto 77: 7-ammino-5-osso-2-(4-fenossifenil)-4,5-diidropirazolo[1,5-a]chinazolina-3-carbossammide

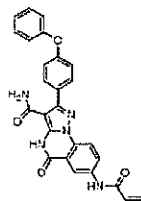
[0446]



15 [0447] Il composto 77 è stato preparato da 7-nitro-5-osso-2-(4-fenossifenil)-4,5-diidropirazolo[1,5-a]chinazolina-3-carbossammide secondo la stessa procedura del composto 71. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,88 (br s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,02-7,17 (m, 6H), 5,62 (s, 2H). MS (ESI, m/e) $[M+ 1]^+$ 412,1.

Composto 78: 7-acrilammido-5-osso-2-(4-fenossifenil)-4,5-diidropirazolo[1,5-a]chinazolina-3-carbossammide

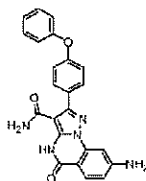
[0448]



- 5 [0449] Il composto 78 è stato preparato da 7-ammino-5-osso-2-(4-fenossifenil)-4,5-diidropirazolo[1,5-a]chinazolina-3-carbossammide e cloruro di acrilile secondo la stessa procedura del composto 8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,37 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,2-7,15 (m, 5H), 6,57 (dd, *J* = 9,2, 18,0 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 466,1.

Composto 79: 8-ammino-5-osso-2-(4-fenossifenil)-4,5-diidropirazolo[1,5-a]chinazolina-3-carbossammide

[0450]



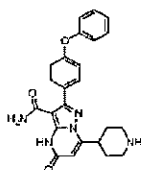
- 15 [0451] Il prodotto desiderato è stato preparato da metil 2-cloro-4-nitrobenzoato e 5-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbossammide utilizzando la stessa procedura del composto 76 e 77. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,61 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,19-7,02 (m, 6H), 6,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (br s, 2H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 412,1.

- 20 **Esempio 28: sintesi dei composti 80-81**

Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

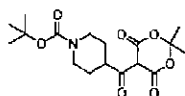
Composto 80: 5-osso-2-(4-fenossifenil)-7-(piperidin-4-il)-4,5-diidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

[0452]



5 **Fase 1: terz-butil 4-(2,2-dimetil-4,6-diosso-1,3-diossano-5-carbonil)piperidina-1-carbossilato**

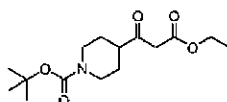
[0453]



[0454] A una miscela agitata di acido 1-(terz-butossicarbonil)piperidina-4-carbossilico
10 (1,15 g, 5 mmol) e DMAP (61 mg, 0,5 mmol) in DCM (50 mL) sono stati addizionati
DCC (1,14 g, 5,5 mmol) e 2,2-dimetil-1,3-diossano-4,6-dione (0,8 g, 5,5 mmol). La
miscela risultante è stata agitata a TA per 16 ore e filtrata. Il filtrato è stato concentrato
sotto vuoto per dare terz-butil 4-(2,2-dimetil-4,6-diosso-1,3-diossano-5-
carbonil)piperidina-1-carbossilato 2 g (grezzo) come olio giallo, che è stato utilizzato
15 nella fase successiva senza ulteriore purificazione. MS (ESI) m/e [M+23]⁺ 378,1.

Fase 2: terz-butil 4-(3-etossi-3-ossopropanoil)piperidina-1-carbossilato

[0455]

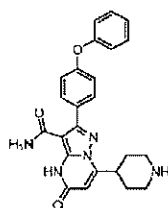


[0456] Una soluzione di terz-butil 4-(2,2-dimetil-4,6-diosso-1,3-diossano-5-

Ingeg. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n. 2 USBM-041R

carbonil)piperidina-1-carbossilato (2 g, 5,63 mmol) in etanolo (50 mL) è stata sottoposta a riflusso per 20 ore, quindi il solvente è stato rimosso sotto vuoto e il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice eluito con DCM per dare 0,5 g (30%) di *tert*-butil 4-(3-etossi-3-ossopropanoil)piperidina-1-carbossilato come olio rossastro. MS (ESI) m/e [M+23]⁺ 322,2.

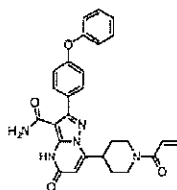
Fase 3: 5-osso-2-(4-fenossifenil)-7-(piperidin-4-il)-4,5-diidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide
[0457]



10 **[0458]** Una miscela di 5-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbossammide (412 mg, 1,4 mmol) e *tert*-butil 4-(3-etossi-3-ossopropanoil)piperidina-1-carbossilato (420 mg, 1,4 mmol) in HOAc (20 mL) è stata agitata a 90 °C per 16 ore. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto e il residuo è stato ripartito tra NaHCO₃ acquoso ed etilacetato. Lo strato organico è stato lavato con soluzione salina, essiccato su Na₂SO₄ e concentrato sotto vuoto. Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa eluendo dal 25% al 15 90% di CH₃CN nello 0,1% di TFA in H₂O. Le frazioni contenenti il prodotto desiderato sono state combinate e liofilizzate durante la notte per dare 5-osso-2-(4-fenossifenil)-7-(piperidin-4-il)-4,5-diidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (0,3 g, 50%) come solido bianco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,71 (br s, 1H), 8,68-8,65 (m, 1H), 8,42-8,39 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 20 7,14-7,09 (m, 4H), 5,72 (s, 1H), 3,50-3,35 (m, 2H), 3,17-3,06 (m, 1H), 3,01-2,87 (m,

2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 430,1.

Composto 81: 5-osso-2-(4-fenossifenil)-7-(1-propionilpiperidin-4-il)-4,5-diidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide
[0459]

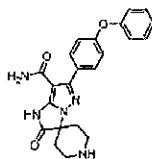


5

[0460] Il prodotto desiderato è stato preparato dal composto **80** e cloruro di acrilioile utilizzando la stessa procedura del composto **8**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,74 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,12-7,09 (m, 4H), 6,85 (dd, *J* = 10,6, 16,6 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 2,4, 16,6 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H),
10 5,69 (dd, *J* = 2,4, 10,6 Hz, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,69-2,63 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 483,9.

Esempio 29: sintesi dei composti 82-83

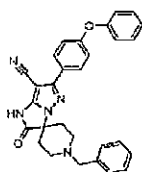
Composto 82: 2-osso-6-(4-fenossifenil)-1,2-diidrospiro[imidazo[1,2-b]pirazolo-3, 4'-piperidina]-7-carbossammide
15 **[0461]**



Fase 1: 1'-benzil-2-osso-6-(4-fenossifenil)-1,2-diidrospiro[imidazo[1,2-b]pirazolo-3, 4'-piperidina]-7-carbonitrile

20 **[0462]**

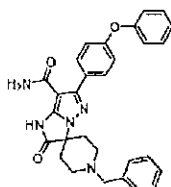
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.L. n° USBM-04TR



[0463] Una miscela di etil 1-benzil-4-idrazinilpiperidina-4-carbossilato cloridrato (350 mg, 1,0 mmol), 2-(metossi(4-fenossifenil)metilene)malononitrile (276 mg, 1,0 mmol) e K_2CO_3 (414 mg, 3,0 mmol) in MeOH (20 mL) è stata riscaldata a riflusso per 16 ore sotto N_2 . La miscela è stata filtrata e il filtrato è stato concentrato per dare il prodotto grezzo (280 mg, 58,9%) come solido giallo. MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 475,9.

Fase 2: 1'-benzil-2-osso-6-(4-fenossifenil)-1,2-diidrospiro[imidazo[1,2-b]pirazolo-3,4'-piperidina]-7-carbossammide

[0464]



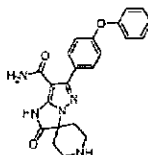
10

[0465] Una soluzione di 1'-benzil-2-osso-6-(4-fenossifenil)-1,2-diidrospiro[imidazo[1,2-b]pirazolo-3,4'-piperidina]-7-carbonitrile (200 mg, 0,42 mmol) in H_3PO_4 (15 mL) è stata riscaldata a 120 °C per 2 ore. La soluzione è stata versata in acqua (10 mL) ed estratta con EA (10 mL x 3). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su Na_2SO_4 e concentrati per dare il prodotto grezzo (120 mg, 58,0%) come solido biancastro. MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 493,9.

Fase 3: 2-osso-6-(4-fenossifenil)-1,2-diidrospiro[imidazo[1,2-b]pirazolo-3, 4'-piperidina]-7-carbossammide

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n. 5 USBM-04TR

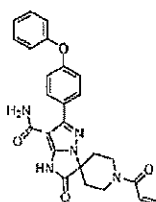
[0466]



[0467] A una soluzione di 1'-benzil-2-osso-6-(4-fenossifenil)-1,2-diidrospiro[imidazo[1,2-b]pirazolo-3,4'-piperidina]-7-carbossammide (120 mg, 0,24 mmol) in MeOH (10 mL) è stato addizionato il 10% p/p di Pd(OH)₂/C (5 mg) è agitata per 16 ore sotto H₂. La miscela è stata filtrata e il filtrato è stato concentrato per dare il prodotto grezzo (280 mg, 58,9%) come solido giallo. MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 403,9.

Composto 83: 1'-acriloil-2-osso-6-(4-fenossifenil)-1,2-diidrospiro[imidazo[1,2-b]pirazolo-3, 4'-piperidina]-7-carbossammide

10 [0468]

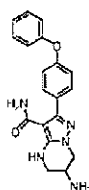


[0469] Il prodotto desiderato è stato preparato dal composto 82 e cloruro di acrilioile utilizzando la stessa procedura del composto 8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,91 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,25 (br s, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,08-7,02 (m, 4H), 6,88 (dd, *J* = 16,6, 10,4 Hz, 1H), 6,80 (br s, 1H), 6,16 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,72 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,32-4,14 (m, 1H), 4,12-3,99 (m, 1H), 3,97-3,81 (m, 1H), 3,76-3,60 (m, 1H), 1,86-1,91 (m, 4H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 457,9.

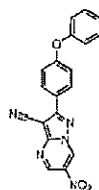
Esempio 30: sintesi dei composti 84-85

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

Composto 84: 6-ammino-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide
[0470]



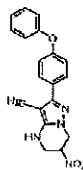
5 Fase 1: 6-nitro-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile
[0471]



[0472] A una soluzione di 5-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrile (83 mg, 0,3 mmol) in HOAc (2 mL) è stato addizionato 2-nitro-1,3-diossopropan-2-ide di sodio (47 mg, 0,3 mmol). Dopo agitazione a TA per 1 ora, è stata addizionata acqua (2 mL). La miscela è stata ripartita tra EA (25 mL) e soluzione salina (25 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione salina (25 mL x 2), essiccati su Na₂SO₄ e concentrati per dare 90 mg di 6-nitro-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (84%) come solido giallo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 358,2.

15 Fase 2: 6-nitro-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a] pirimidina-3-carbonitrile
[0473]

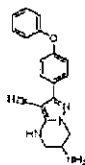
Fig. Ines Sangiacomo
Consulente in P.A. n° USBM 041R



[0474] A una soluzione di 6-nitro-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (90 mg, 0,25 mmol) in 2 mL di etanolo e 2 mL di DCM è stato addizionato NaBH₄ (19 mg, 0,5 mmol) a TA. Dopo agitazione a temperatura ambiente per 30
5 minuti, sono stati addizionati 5 mL di acqua. La miscela è stata concentrata. Il residuo è stato ripartito tra 50 mL di DCM e 50 mL di soluzione salina. Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione salina (50 mL x 2), essiccati su Na₂SO₄ e concentrati per dare 50 mg di 6-nitro-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (55%) come solido giallo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 362,1.

10 **Fase 3: 6-ammino-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile**

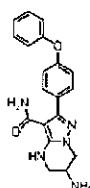
[0475]



[0476] A una soluzione di 6-nitro-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (600 mg, 1,67 mmol) in 30 mL di metanolo e 10 mL di
15 DCM è stato addizionato il 10% p/p di Pd/C (100 mg). La miscela è stata agitata a TA sotto H₂ per 2 ore e filtrata. Il filtrato è stato concentrato e purificato mediante cromatografia su colonna su gel di silice eluendo con PE/EA per dare 200 mg (36%) di
6-ammino-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile
20 come solido bianco. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 332,1.

Fase 4: 6-ammino-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

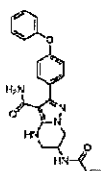
[0477]



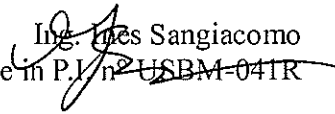
- 5 [0478] Il prodotto desiderato è stato preparato da 6-ammino-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile utilizzando la stessa procedura della fase 2 per il composto 2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,53-7,48 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 4H), 6,58 (br s, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 2H) e 3,06-2,98 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 350,2.

10 **Composto 85: 6-acrilammido-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide**

[0479]



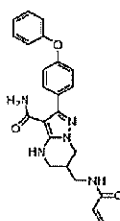
- 15 [0480] Il prodotto desiderato è stato preparato dal composto 84 e cloruro di acrilioile utilizzando la stessa procedura del composto 8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 7,2, 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,67 (br s, 1H), 6,34 (dd, J = 10,0, 17,2 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 2,0, 17,2 Hz, 1H), 5,63 (dd, J = 2,0, 10,0 Hz, 1H),

Ingeg. 
Consulente in P.I. n° USBM-041R

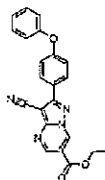
4,32-4,40 (m, 1H), 4,22 (dd, $J = 4,8, 12,4$ Hz, 1H), 3,91 (dd, $J = 4,8, 12,4$ Hz, 1H), 3,40 (m, 1H) e 3,26 (dd, $J = 5,2$ Hz, $J = 12,0$ Hz, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 404,1.

Esempio 31: sintesi del composto 86

Composto 86: 6-(acrilammidometil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide
5 **[0481]**



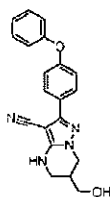
Fase 1: etil 3-ciano-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carbossilato
10 **[0482]**



10 **[0483]** A una soluzione di 5-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrile (276 mg, 1,0 mmol) in EtOH (10 mL) sono stati addizionati etil 2-formil-3-ossopropanoato (144 mg, 1,0 mmol) e HOAc (5 gocce). Dopo agitazione a TA per 16 ore, la miscela è stata filtrata. Il pannello è stato lavato con H₂O (10 mL x 2) ed essiccato per dare 250 mg (65%) di etil 3-ciano-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carbossilato come
15 solido giallo. MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 384,9.

Fase 2: 6-(idrossimetil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile
[0484]

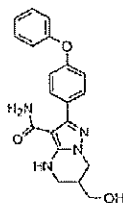
Ing. Francesco Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R



[0485] A una soluzione di etil 3-ciano-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carbossilato (250 mg, 0,65 mmol) in DCM (5 mL) e CH₃OH (5 mL) è stato addizionato NaBH₄ (250 mg, 6,5 mmol). Dopo agitazione a TA per 16 ore, la miscela è stata ripartita tra DCM/CH₃OH (100 mL/5 mL) e soluzione salina (100 mL). Lo strato organico è stato separato dagli strati acquosi, essiccato su Na₂SO₄ e concentrato per dare 250 mg (100%) di 6-(idrossimetil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 346,9.

Fase 3: 6-(idrossimetil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

10 [0486]

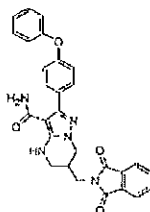


[0487] Il prodotto desiderato è stato preparato da 6-(idrossimetil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile utilizzando la stessa procedura della fase 2 per il composto 2. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 364,9.

15 Fase 4: 6-((1,3-diossoindolin-2-il)metil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

[0488]

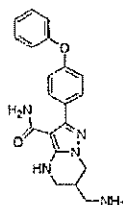
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R



[0489] A una soluzione di isoindolin-1,3-dione (74 mg, 0,5 mmol) in THF (20 mL) sono stati addizionati PPh₃ (393 mg, 1,5 mmol) e 6-(idrossimetil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (180 mg, 0,5 mmol). È stato addizionato DIAD (253 mg, 1,25 mmol) goccia a goccia a 0 °C per 10 min. La miscela è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente e agitare per 16 ore. Concentrata e purificata mediante cromatografia su colonna su 5 g di gel di silice con DCM/CH₃OH per dare 200 mg (62%) di 6-((1,3-diossoisoindolin-2-il)metil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide come solido giallo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 493,9.

Fase 5: 6-(amminometil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

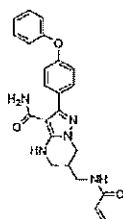
[0490]



[0491] A una soluzione di 6-((1,3-diossoisoindolin-2-il)metil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (200 mg, 0,40 mmol) in CH₃OH (5 mL) è stato addizionato idrato di idrazina (1 mL, 80% di soluzione acquosa). La miscela è stata agitata a 70 °C sotto N₂ per 4 ore, concentrata e purificata mediante

cromatografia su colonna su 5 g di gel di silice con DCM/CH₃OH per dare 63 mg (43%) di 6-(amminometil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide come olio incolore. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 363,9.

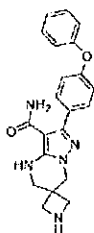
Fase 6: 6-(acrilammidometil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide
5
[0492]



[0493] Il prodotto desiderato è stato preparato da 6-(amminofenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide e cloruro di acriloloile utilizzando la stessa procedura del composto 8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,25 (dd, J = 17,1, 10,1 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 17,1, 2,2 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 10,1, 2,2 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 12,4, 6,0 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 12,4, 8,0 Hz, 1H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 15 2H), 3,09-2,96 (m, 1H), 2,37-2,24 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 417,9.

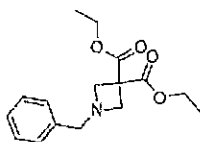
Esempio 32: sintesi dei composti 87-88

Composto 87: 2'-(4-fenossifenil)-5',7'-diidro-4'H-spiro[azetidina-3,6'-pirazolo[1,5-a]pirimidina]-3'-carbossammide
[0494]



Fase 1: dietil 1-benzilazetidina-3,3-dicarbossilato

[0495]



- 5 **[0496]** A una soluzione di dietil 2,2-bis(idrossimetil)malonato (4,4 g, 20 mmol) in CH₃CN (50 mL) è stata addizionata Tf₂O (7,1 mL, 11,85 g, 42 mmol) a -20 °C, seguita da due lotti di DIEA (6,45 g, 50 mmol). Dopo 0,5 ore, è stata addizionata benzilammina (3,21 g, 35 mmol) a -20 °C. La miscela è stata agitata a 70 °C per 2 ore. Sono stati addizionati 100 mL di EA e 100 mL di soluzione salina. Gli strati organici sono stati
- 10 essiccati su Na₂SO₄. Purificati mediante cromatografia su colonna su gel di silice eluendo con PE/EA per dare 4,8 g (82%) di dietil 1-benzilazetidina-3,3-dicarbossilato come olio giallo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,29-7,34 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 3H), 4,17 (q, J= 7,2 Hz, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,51 (s, 4H), 2,39 (s, 3H) e 1,17 (t, J= 7,2 Hz, 6H).

15 **Fase 2: (1-benzilazetidina-3,3-diil)dimetanolo**

[0497]



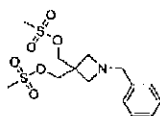
- [0498]** A una soluzione di dietil 1-benzilazetidina-3,3-dicarbossilato (4,8 g, 16,5 mmol) in CH₃OH (10 mL) è stato addizionato NaBH₄ (1,25 g, 33 mmol). La miscela è stata

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.A. n° USBM 041R

agitata a TA per 1 ora. Sono stati addizionati 100 mL di soluzione salina e 200 mL di DCM. Gli strati organici sono stati separati dagli strati acquosi, essiccati su Na₂SO₄, concentrati per dare 2,328 g (68%) di (1-benzilazetidina-3,3-diil)dimetanolo come olio giallo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,21-7,31 (m, 5 H), 4,15-4,05 (m, 2 H), 3,48 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,17 (d, *J* = 4,8 Hz, 4 H) e 2,89 (s, 2 H).

Fase 3: (1-benzilazetidina-3,3-diil)bis(metilene)dimetansolfonato

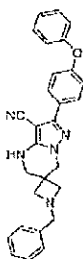
[0499]

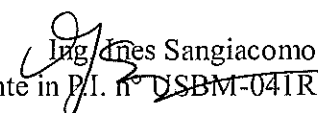


[0500] A una soluzione di (1-benzilazetidina-3,3-diil)dimetanolo (50 mg, 0,24 mmol) in DCM (10 mL) sono stati addizionati TEA (222 mg, 2,2 mmol) e MsCl (249 mg, 2,2 mmol). Dopo agitazione a TA per 4 ore, la miscela è stata concentrata. Il residuo è stato ripartito tra soluzione salina (100 mL) ed EA (100 mL). Lo strato organico è stato lavato con soluzione salina (100 mL x 2), essiccato su Na₂SO₄ e concentrato per dare 300 mg (83%) di (1-benzilazetidina-3,3-diil)bis(metilene)dimetansolfonato grezzo come olio giallo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 363,9.

Fase 4: 1-benzil-2'-(4-fenossifenil)-5',7'-diidro-4'H-spiro[azetidina-3,6'-pirazolo[1,5-a]pirimidina]-3'-carbonitrile

[0501]

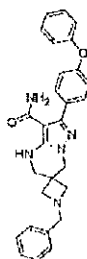



Ing. Gnes Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

[0502] A una soluzione di (1-benzilazetidina-3,3-diil)bis(metilene)dimetansolfonato (300 mg, 0,83 mmol) in DMF (10 mL) sono stati addizionati 5-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrile (230 mg, 0,83 mmol) e K₂CO₃ (230 mg, 1,66 mmol). La miscela è stata agitata a 80 °C sotto N₂ per 16 ore. La miscela è stata
5 concentrata. Il residuo è stato lavato con H₂O (100 mL x 2), essiccato e purificato mediante TLC preparativa (DCM/CH₃OH = 10/1) per dare 30 mg (10%) del prodotto desiderato come liquido giallo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 447,9.

Fase 5: 1-benzil-2'-(4-fenossifenil)-5',7'-diidro-4'H-spiro[azetidina-3,6'-pirazolo[1,5-a]pirimidina]-3'-carbossammide

10 [0503]

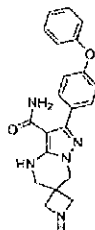


[0504] Il prodotto desiderato è stato preparato da 1-benzil-2'-(4-fenossifenil)-5',7'-diidro-4'H-spiro[azetidina-3,6'-pirazolo[1,5-a]pirimidina]-3'-carbonitrile utilizzando la stessa procedura della fase 2 per il composto 2. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 465,9.

15 **Fase 6: 2'-(4-fenossifenil)-5',7'-diidro-4'H-spiro[azetidina-3,6'-pirazolo[1,5-a]pirimidina]-3'-carbossammide**

[0505]

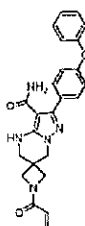
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R



[0506] A una soluzione di 1-benzil-2'-(4-fenossifenil)-5',7'-diidro-4'H-spiro[azetidina-3,6'-pirazolo[1,5-a]pirimidina]-3'-carbossammide (200 mg, 0,43 mmol) in 10 mL di DCM e 10 mL di CH₃OH è stato addizionato il 10% p/p di Pd/C (100 mg). Dopo
5 agitazione a TA sotto H₂ per 16 ore, la miscela è stata filtrata e concentrata. Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa eluendo dal 25% al 90% di CH₃CN nello 0,1 % di TFA in H₂O. Le frazioni contenenti il prodotto desiderato sono state combinate e liofilizzate durante la notte per dare 30 mg (19%) di prodotto desiderato come solido bianco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 (br s, 1H), 8,84 (br s, 1H), 7,50 (d, *J* =
10 8,4 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (br s, 1 H), 4,23 (s, 2 H), 3,90-4,00 (m, 2 H), 3,78-3,87 (m, 2 H) e 3,47 (s, 2H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 375,9.

Composto 88: 1-acriloil-2'-(4-fenossifenil)-5',7'-diidro-4'H-spiro[azetidina-3,6'-pirazolo[1,5-a]pirimidina]-3'-carbossammide

15 [0507]



[0508] Il prodotto desiderato è stato preparato dal composto 87 e cloruro di acrilioile utilizzando la stessa procedura del composto 8. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 7,49

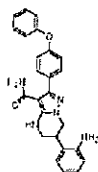
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° 2158M-041R

(d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,14 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,35 (dd, $J = 16,8, 10,1$ Hz, 1H), 6,25 (dd, $J = 16,8, 1,6$ Hz, 1H), 5,74 (dd, $J = 10,1, 1,6$ Hz, 1H), 4,20-4,27 (m, 4 H), 3,92-3,98 (m, 2 H) e 3,54 (s, 2 H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 429,9.

5 **Esempio 33: sintesi dei composti 89-90**

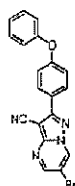
Composto 89: 6-(2-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

[0509]



10 **Fase 1: 6-bromo-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile**

[0510]

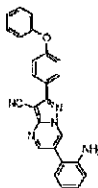


[0511] Una miscela di 5-ammino-3-(4-fenossifenil)-1H-pirazolo-4-carbonitrile (28 mg, 0,1 mmol), 2-bromomalonaldeide (15 mg, 0,1 mmol) in EtOH (5 mL) è stata agitata a
15 TA per 2 ore. Quindi, la miscela è stata filtrata per dare il prodotto grezzo (20 mg, 62,9%) come solido giallo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,95 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 3H), 7,15 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H). MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 391,9.

Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

Fase 2: 6-(2-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile

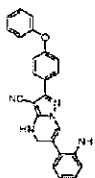
[0512]



5 [0513] Una miscela di 6-bromo-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (500 mg, 1,28 mmol), acido 2-amminofenilboronico (175 mg, 1,28 mmol), Cs₂CO₃ (623 mg, 1,92 mmol) e Pd(PPh₃)₄ (74 mg, 0,06 mmol) in 1,4-diossano (30 mL) e acqua (1,0 mL) è stata riscaldata a 80 °C per 16 ore sotto N₂. La miscela è stata filtrata e il filtrato è stato concentrato e purificato mediante cromatografia su colonna su gel di
10 silice utilizzando il 50% di EA in PE come eluente per dare il prodotto grezzo (320 mg, 59,1%) come solido giallo. MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 403,9.

Fase 3: 6-(2-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,-diidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile

[0514]

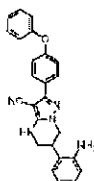


15 [0515] A una soluzione di 6-(2-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (320 mg, 0,79 mmol) in MeOH (20 mL) è stato addizionato NaBH₄ (86 mg, 2,28 mmol). La soluzione è stata agitata a TA per 30 min., quindi versata in acqua (50 mL) ed estratta con EA (50 mL x 3). Gli strati organici combinati
20 sono stati essiccati su Na₂SO₄ e concentrati per dare il prodotto grezzo (240 mg, 75%)

come solido giallo. MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 406,0.

Fase 4: 6-(2-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile

[0516]



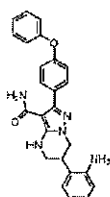
5

[0517] Il prodotto desiderato è stato preparato da 6-(2-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile utilizzando la stessa procedura della fase 8 per il composto 68. MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 407,9.

Fase 5: 6-(2-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

10

[0518]

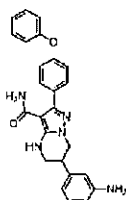


[0519] Il prodotto desiderato è stato preparato da 6-(2-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile utilizzando la stessa procedura della fase 2 per il composto 2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,19-7,09 (m, 4H), 7,06-7,99 (m, 2H), 6,84 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,61 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,24 (dd, $J = 4,0, 12,0$, Hz, 1H), 4,07 (dd, $J = 12,0, 12,0$ Hz, 1H), 3,56-3,41 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 425,9.

15

Composto 90: 6-(3-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

[0520]

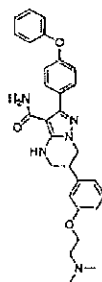


5 [0521] Il prodotto desiderato è stato preparato da 6-bromo-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carbonitrile e acido 3-amminofenilboronico secondo le stesse procedure (fase da 2 a 5) del composto 89, in condizioni appropriate riconosciute da un esperto della tecnica. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,12
10 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,07 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (br s, 1H), 6,62-6,54 (m, 3H), 5,23 (br s, 2H), 4,24 (dd, *J* = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 4,09 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 1H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 425,9.

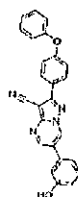
Esempio 34: sintesi del composto 91

Composto 91: 6-(3-(2-(dimetilammino)etossi)fenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

[0522]



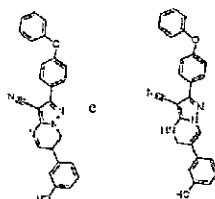
**Fase 1: 6-(3-idrossifenil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile
[0523]**



- 5 **[0524]** A una soluzione di 6-bromo-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile (782 mg, 2,0 mmol) in diossano (10 mL) e H₂O (10 mL) sono stati addizionati acido 3-idrossifenilboronico (276 mg, 2,0 mmol), Pd(PPh₃)₄ (240 mg, 0,2 mmol) e Na₂CO₃ (424 mg, 4,0 mmol). Dopo agitazione a 65 °C sotto N₂ per 16 ore, la miscela è stata concentrata e alla miscela sono stati addizionati 100 mL di DCM, 10 mL
- 10 di CH₃OH, 100 mL di H₂O. Gli strati organici sono stati separati dagli strati acquosi ed essiccati su Na₂SO₄ e purificati mediante cromatografia su colonna su gel di silice eluendo con DCM/CH₃OH per dare 500 mg (62%) di Gli strati organici sono stati separati dagli strati acquosi ed essiccati su Na₂SO₄ e purificati mediante cromatografia su colonna su gel di silice eluendo con DCM/CH₃OH per dare 500 mg (62%) di 6-(3-
- 15 idrossifenil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile come solido giallo. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 404,9.

Fase 2: 6-(3-idrossifenil)-2-(4-fenossifenil)-6,7-diidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile e 6-(3-idrossifenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5-diidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile

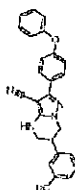
[0525]



- 5 [0526] Il prodotto desiderato è stato preparato da 6-(3-idrossifenil)-2-(4-fenossifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile utilizzando la stessa procedura della fase 3 per il composto **89**. MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 406,9.

Fase 3: 6-(3-idrossifenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile

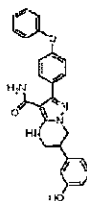
10 [0527]



[0528] Il prodotto desiderato è stato preparato dall'intermedio dell'ultima fase utilizzando la stessa procedura della fase 4 del composto **89**. MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 408,9.

- 15 **Fase 4: 6-(3-idrossifenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide**

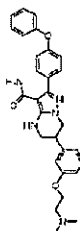
[0529]



[0530] Il prodotto desiderato è stato preparato da 6-(3-idrossifenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrile utilizzando la stessa procedura della fase 2 per il composto 2. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 426,9.

5 **Fase 5: 6-(3-(2-(dimetilammino)etossi)fenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide**

[0531]



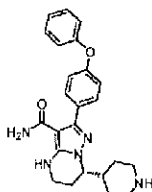
[0532] Il prodotto desiderato è stato preparato da 6-(3-idrossifenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide e 2-cloro-N,N-dimetiletanammia cloridrato utilizzando la stessa procedura della fase 7 per il composto 9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,29 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10-7,05 (m, 4H), 6,98-6,96 (m, 2H), 6,90-6,88 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 4,16-4,11 (m, 3H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,43-3,38 (m, 2H), 2,96-2,84 (m, 2H) e 2,43 (s, 6H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 497,9.

Composto 178: *N*1-(2-(4-((*E*)-4-(4-((*S*)-3-carbamoil-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piperidin-1-il)-4-ossobut-2-en-1-il)piperazin-1-il)etil)-*N*5-(15-osso-19-((3*a*R,4*R*,6*a*S)-2-ossoesaidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)-

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.V. n° 158M-041R

Fase 2: (S)-2-(4-fenossifenil)-7-(piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

[0537]

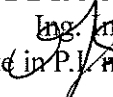


5 [0538] Una soluzione di 2-(4-fenossifenil)-7-(piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (2,0 g, 4,8 mmol) in MeOH/H₂O = 1/3 (110 mL) è stata riscaldata a 50 °C e agitata per circa 20 min. fino a quando tutto il materiale di partenza si è disciolto, quindi alla soluzione è stata addizionata una soluzione di L-DBTA (600 mg, 1,6 mmol) in MeOH/H₂O = 1/3 (10 mL), la soluzione è

10 stata agitata a 50 °C per circa 30 min., quindi raffreddata lentamente a 40 °C (circa 2 ore). Alla soluzione sono stati addizionati semi di cristallo (10 mg). La miscela è stata agitata a 40 °C per 2 ore, poi lentamente raffreddata a temperatura ambiente e agitata per circa 48 ore. Filtrata, il solido è stato lavato con MeOH/H₂O = 3/1 (5 mL), essiccato sotto pressione ridotta per dare circa 1,1 g di prodotto come solido bianco (38% di resa,

15 93% valore ee). Il solido (500 mg) è stato addizionato al solvente di THF/H₂O = 1/1 (20 mL), la soluzione è stata riscaldata a 70 °C e agitata per circa 1 ora fino a quando tutti i solidi si sono disciolti, quindi lentamente raffreddata a 40 °C (3 ore) e sono stati addizionati semi di cristallo (10 mg), dopo agitazione per circa 2 ore, la soluzione è stata lentamente raffreddata a temperatura ambiente e agitata per circa 48 ore. Filtrata, il

20 solido è stato lavato con acqua (4 mL), essiccato sotto pressione ridotta per dare circa 330 mg di prodotto come solido bianco (65% di resa, > 99,5% valore ee) come suo sale di L-DBTA. Un singolo cristallo adatto di questo sale di L-DBTA è stato ottenuto

Ing.  Francesco Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

mediante lento raffreddamento in MeOH/H₂O (1:1, v/v). La configurazione di carbonio chirale in base libera è stata determinata essere S. Il sale DBTA è stato convertito in base libera utilizzando soluzione acquosa di NaOH ed estraendo con DCM.

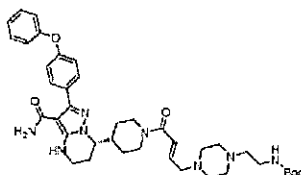
[0539] Le condizioni di analisi chirale per la risoluzione chirale sono mostrate di seguito.

5

| | |
|--------------------|---|
| Colonna | CHIRALPAK IC |
| Dimensione colonna | 0,46 cm D.I. × 15 cm L, 5 um |
| Iniezione | 2 uL |
| Fase mobile | n-esano/EtOH (0,1% trietilammina) = 50/50 (v/v) |
| Portata | 1,0 mL/min |
| Lunghezza d'onda | UV 214, 254 nm |

Fase 3: (S,E)-terz-butil (2-(4-(4-(4-(3-carbamoil-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piperidin-1-il)-4-ossobut-2-en-1-il)piperazin-1-il)etil)carbammato

10 [0540]



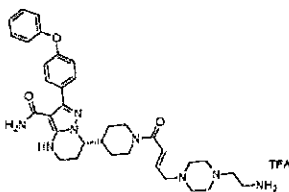
[0541] Una miscela di (S)-2-(4-fenossifenil)-7-(piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (1,26 g, 3,03 mmol), acido (E)-4-(4-(2-((terz-butossicarbonil)ammino)etil)piperazin-1-il)but-2-enoico (948,4 mg, 3,03

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P. I. n° USBM-041R

mmol), HATU (1,21 g, 3,18 mmol), DIEA (782 mg, 6,06 mmol) in 30 mL di DMF è stata agitata a temperatura ambiente per 15 ore. La miscela è stata versata in 300 mL di acqua ed estratta con EA (100 mL). La fase organica è stata lavata con acqua (100 mL x 3) e concentrata per dare 1,25 g (58%) di prodotto come solido giallo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,12-7,02 (m, 4H), 6,67 (br s, 1H), 6,64-6,53 (m, 3H), 4,53-4,40 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 2H), 3,10-2,91 (m, 5H), 2,45-2,15 (m, 11H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,62-1,50 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,31-1,10 (m, 3H). MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 713,0.

10 **Fase 4: (*S,E*)-7-(1-(4-(4-(2-amminoetil)piperazin-1-il)but-2-enoil)piperidin-4-il)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide trifluoroacetato**

[0542]

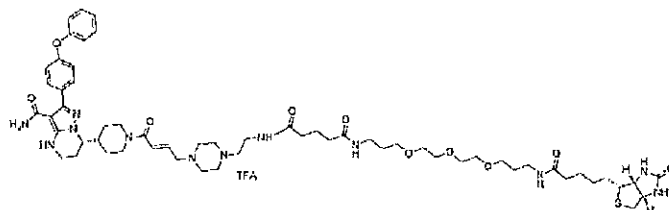


[0543] A una soluzione di (*S,E*)-terz-butil (2-(4-(4-(4-(3-carbamoil-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piperidin-1-il)-4-ossobut-2-en-1-il)piperazin-1-il)etil)carbammato (150 mg, 0,21 mmol) in 10 mL di DCM sono stati addizionati 2 mL di TFA. La miscela di reazione è stata agitata a TA per 15 ore e concentrata per rimuovere il solvente. Il residuo è stato utilizzato nella fase successiva senza ulteriore purificazione. MS (ESI) *m/e* [M+1]⁺ 613,0.

20 **Composto 178: N1-(2-(4-((*E*)-4-(4-((*S*)-3-carbamoil-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piperidin-1-il)-4-ossobut-2-en-1-il)piperazin-**

**1-il)etil)-N5-(15-osso-19-((3aR,4R,6aS)-2-ossoesaidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-
4,7,10-triossa-14-azanonadecil)glutarammide trifluoroacetato**

[0544]

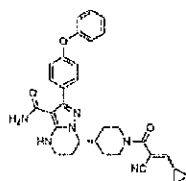


[0545] Una miscela di (*S,E*)-7-(1-(4-(4-(2-amminioetil)piperazin-1-il)but-2-
5 enoil)piperidin-4-il)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-
carbossammide trifluoroacetato (129 mg, 0,21 mmol, grezzo), N-BIOTINYL-NH-
(PEG)2-COOH-DIEA (118 mg, 0,21 mmol), HATU (80 mg, 0,21 mmol), TEA (63,6
mg, 0,63 mmol) in 5 mL di DMF è stata agitata a 40 °C per 15 ore. La miscela è stata
concentrata e purificata mediante HPLC preparativa per dare 160 mg (60%) di prodotto
10 come solido bianco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,80 (t,
J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* = 8,5 Hz,
2H), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12-7,03 (m, 4H), 6,89-6,77 (m, 1H), 6,62-6,51 (m, 1H),
6,44 (s, 1H), 4,55-4,40 (m, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 4,17-3,95 (m, 3H), 3,74-3,60 (m,
2H), 3,55-3,44 (m, 9H), 3,41-3,27 (m, 10H), 3,14-3,02 (m, 9H), 2,82 (dd, *J* = 12,4, 5,0
15 Hz, 1H), 2,65-2,53 (m, 3H), 2,36-2,18 (m, 1H), 2,13-2,00 (m, 7H), 1,96-1,85 (m, 1H),
1,80-1,67 (m, 3H), 1,66-1,55 (m, 6H), 1,55-1,40 (m, 3H), 1,38-1,21 (m, 4H). MS (ESI)
m/e [M+1]⁺ 1155,0, [M+23]⁺ 1176,9.

**Composto 181: (S)-7-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-4-il)-2-(4-
fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide**

20 [0546]

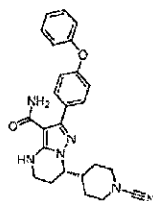
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P. n° USBM-041R



[0547] Una miscela di composto **180** (60 mg, 0,124 mmol), ciclopropancarbaldeide (43,4 mg, 0,62 mmol) e piperidina (52,7 mg, 0,62 mmol) in MeOH (10 mL) è stata agitata a TA per 15 ore. Dopo la concentrazione, al residuo sono stati addizionati EA (50 mL) e acqua (50 mL). La fase organica è stata concentrata e purificata mediante cromatografia su colonna su gel di silice eluendo con DCM/MeOH (50/1) per dare 30 mg (45%) di composto desiderato come solido bianco. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 537,0.

Composto 182: (S)-7-(1-cianopiperidin-4-il)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide

10 [0548]



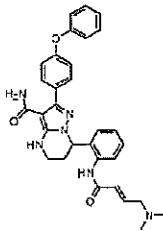
[0549] A una soluzione di (S)-2-(4-fenossifenil)-7-(piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide (417 mg, 1 mmol) in DCM (20 mL) sono stati addizionati NaHCO₃ (168 mg, 2 mmol) e acqua (5 mL) seguiti da BrCN (127 mg, 1,2 mmol). La miscela è stata agitata a TA per 16 ore. Alla miscela sono stati addizionati DCM (50 mL) e soluzione salina (20 mL). La fase organica è stata ulteriormente lavata con soluzione salina (100 mL), essiccata su Na₂SO₄. Concentrata e purificata mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 50/1) per dare 330 mg (75%) di solido bianco. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 443,0.

[0550] Una varietà di altri composti sono stati preparati mediante metodi sostanzialmente simili a quelli degli Esempi descritti in precedenza. I dati di

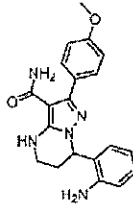
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P. 42 USBM-04IR

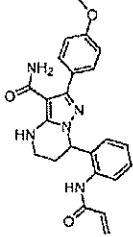
caratterizzazione per alcuni di questi composti sono riassunti nella Tabella 1 seguente e comprendono dati LC/MS (osservati), HPLC chirale e dati ¹H NMR.

Tabella 1. Dati di caratterizzazione per i composti selezionati

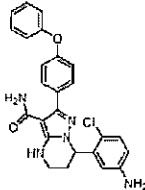
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|----|--|---|---|
| 92 | (E)-7-(2-(4-(dimetilammino) but-2-enamido)fenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 9,74 (s, 1H), 7,52-7,44 (m, 3H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21-7,04 (m, 2H), 7,11-6,97 (m, 4H), 6,88-6,67 (m, 2H), 6,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 5,81-5,74 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 1H), 3,07 (d, J = 5,6 Hz, 2H), |  |

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P. n.° USDM-041R

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|----|--|---|---|
| | | 3,03-2,93 (m, 1H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 2,05-1,95 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 536,9. | |
| 93 | 7-(2-ammino fenil)-2-(4-metossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,16 (s, |  |

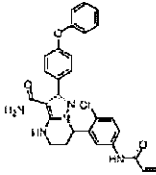
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|----|--|---|---|
| | | 2H), 3,78 (s, 3H), 3,28-3,21 (m, 1H), 2,99- 2,91 (m, 1H), 2,26-2,04 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 363,9. | |
| 94 | 7-(2-acrilammidofenil)-2-(4-metossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 9,84 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,64 (d, J = |  |

Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

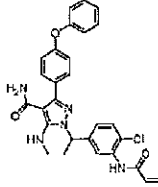
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|----|--|--|---|
| | | 8,0 Hz, 1H), 6,53 (dd, <i>J</i> = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,27 (dd, <i>J</i> = 17,0, 1,8 Hz, 1H), 5,82-5,74 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,31-3,19 (m, 1H), 3,03- 2,91 (m, 1H), 2,38-2,24 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 417,9. | |
| 95 | 7-(5-ammino-2-clorofenil)-2-(4- fenossifenil) -4,5,6,7- tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carbossammide | ¹ H NMR (CD ₃ OD- <i>d</i> ₄) δ 7,52-7,44 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,19- |  |

Dr. Ines Sangiacomo
Consulente in Farmacia n° USBM-041R

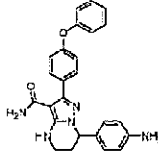
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|----|---|---|-----------|
| | | 7,06 (m, 2H), 7,06-6,98 (m, 4H), 6,58 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,10 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 5,71 (dd, <i>J</i> = 2,0, 5,2 Hz, 1H), 3,37 (dt, <i>J</i> = 12,4, 3,6 Hz, 1H), 3,21 (td, <i>J</i> = 12,4, 3,6 Hz, 1H), 2,50- 2,40 (m, 1H), 2,30-2,23 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 460,1. | |
| 96 | 7-(5-acrilammido-2-cloro fenil)-2-(4-fenossifenil)-4-(2,3,4,5-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3- | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 0,32 (s, 1H), 8,14 | |

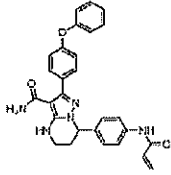
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|----|----------------|---|---|
| | carbrossammide | (s, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 3H), 7,40 (t, 2H, $J = 7,6, 7,6$ Hz), 7,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,07-7,01 (m, 5H), 6,95 (br s, 1H), 6,37 (dd, $J = 17,0, 10,0$ Hz, 1H), 6,23 (dd, $J = 17,0, 1,4$ Hz, 1H), 5,74 (dd, $J = 10,0, 1,4$ Hz, 1H), 5,68-5,64 (m, 1H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 2H), 2,10-2,05 (m, 1H). MS |  |

Ing. Francesco Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-04TR

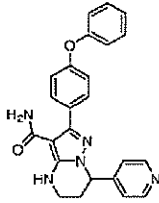
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|----|--|--|---|
| | | (ESI) m/e [M+1] ⁺ 513,9. | |
| 97 | 7-(3-acrilammido-4-clorofenil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 9,77 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 4H), 6,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (br s, 1H), 6,59 (dd, J = 17,1, 10,0 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,50-5,45 (m, |  |

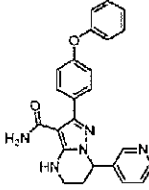
Ing. Gies Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

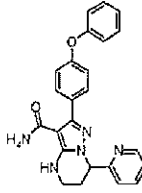
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|----|--|---|---|
| | | 1H), 3,33 (m, 1H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,42- 2,31 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 513,9. | |
| 98 | 7-(4-amminofenil)-2-(4-fenossifenil)- -4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5- a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41- 7,32 (m, 2H), 7,11 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,03- 6,98 (m, 4H), 6,69-6,67 (m, 3H), 6,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,24-5,19 (m, |  |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|----|--|---|---|
| | | 1H), 4,99 (s, 2H), 3,26-3,22 (m, 1H), 3,07- 3,00 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 426,0. | |
| 99 | 7-(4-acrilammidofenil)-2-(4- fenossifenil)-4,5,6,7- tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carbossammide | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 10,14 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94-7,06 (m, 6H), 6,75 (s, |  |

Ing. Ines Sangiacomo
 Consulente in P.L. n° USBM-041R

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|---|---|
| | | <p>1H), 6,39 (dd, <i>J</i> = 10,1, 17,0 Hz, 1H), 6,21 (dd, <i>J</i> = 1,8, 17,0 Hz, 1H), 5,71 (dd, <i>J</i> = 1,8, 10,1 Hz, 1H), 5,41-5,36 (m, 1H), 3,27- 3,22 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,37-2,24 (m, 1H), 2,08- 1,95 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 480.</p> | |
| 100 | 2-(4-fenossifenil)-7-(piridin-4-il)- 4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5- a]pirimidina-3-carbossammide | <p>¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,57 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H),</p> |  |

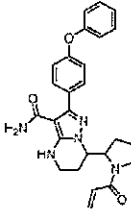
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|--|---|
| | | 7,45-7,37 (m, 2H), 7,22-7,10 (m, 3H), 7,07-7,03 (m, 4H), 6,86-6,83 (m, 1H), 5,56-5,10 (m, 1H), 3,35-3,29 (m, 1H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,18-2,14 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 412,2. | |
| 101 | 2-(4-fenossifenil)-7-(piridin-3-il)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8,51 (dd, J = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52-7,44 |  |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|---|---|
| | | (m, 3H), 7,42-7,38 (m, 3H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 4H), 6,84 (br s, 1H), 5,56-5,51 (m, 1H), 3,34-3,30 (m, 1H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,21-2,14 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 411,9. | |
| 102 | 2-(4-fenossifenil)-7-(piridin-2-il)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8,57 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,79 (td, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,49 (d, |  |

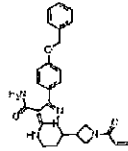
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.A. 42 USBM-04TR

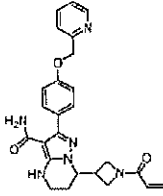
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|---|--|-----------|
| | | $J = 8,6 \text{ Hz, } 2\text{H}),$ $7,40 \text{ (t, } J = 8,0$ $\text{Hz, } 2\text{H}), 7,36-$ $7,28 \text{ (m, } 1\text{H}),$ $7,16 \text{ (t, } J = 8,0$ $\text{Hz, } 1\text{H}), 7,09-$ $7,00 \text{ (m, } 5\text{H}),$ $6,81 \text{ (br s, } 1\text{H}),$ $5,48-5,43 \text{ (m,$ $1\text{H}), 3,31-3,25$ $\text{(m, } 1\text{H}), 3,10-$ $3,02 \text{ (m, } 1\text{H}),$ $2,42-2,28 \text{ (m,$ $2\text{H}). MS (ESI)$ $m/e \quad [M+1]^+$ $411,9.$ | |
| 103 | 7-(1-acriloilpirrolidin-2-il)-2-(4- fenossifenil)-4,5,6,7- tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carbossammide | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ $7,49 \text{ (d, } J = 8,6$ $\text{Hz, } 2\text{H}), 7,46-$ | |

Ingeg. Ines Sangiacomo
 Consulente in P.I. n° USBM-041R

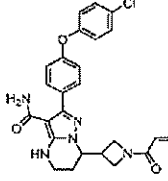
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|----|------|--|---|
| | | 7,38 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,62 (dd, <i>J</i> = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 6,16 (dd, <i>J</i> = 16,8, 2,2 Hz, 1H), 5,70 (dd, <i>J</i> = 10,3, 2,2 Hz, 1H), 4,47-4,40 (m, 1H), 4,36- 4,28 (m, 1H), 3,65-3,50 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,37- 3,33 (m, 1H), 2,06-1,74 (m, 6H). MS (ESI) |  |

Ing. Ines Sangiacomo
 Consulente in P.A. n° USBM-041R


| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|---|--|---|
| | | m/e [M+1] ⁺ 457,9. | |
| 104 | 7-(1-acrililazetidina-3-il)-2-(4-(benzilossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3- | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7,49-7,45 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 4H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,38-6,25 (m, 1H), 6,12-6,04 (m, 1H), 5,69-5,57 (m, 1H), 5,17-5,12 (m, 2H), 4,42-3,78 (m, 5H), 3,31-3,25 (m, 2H), 3,04-2,88 (m, 1H), 2,15- |  |

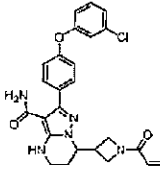
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|---|--|
| | | 2,04 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 457,9. | |
| | carbossamide | | |
| 105 | 7-(1-acriloilazetidina-3-il)-2-(4-(piridin-2-ilmetossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (400 MHz, dmsO) δ 8,61-8,57 (m, 1H), 7,90-7,78 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,39-6,23 (m, 1H), 6,12-6,01 (m, 1H), 5,68- |  |

Ines Sangiacomo
Consulente in P.R. n° USBM-041R

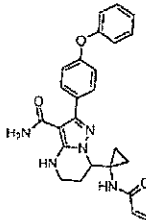
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|---|---|
| | | 5,59 (m, 1H), 5,24-5,21 (m, 2H), 4,44-4,23 (m, 2,5H), 4,19- 4,07 (m, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,88-3,78 (m, 0,5H), 3,31- 3,24 (m, 2H), 3,02-2,88 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,80- 1,68 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 458,9 | |
| 106 | 7-(1-acrililazetidina-3-il)-2-(4-(4-clorofenossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), |  |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|----|------|--|-----------|
| | | 7,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,38-6,22 (m, 1H), 6,13-6,03 (m, 1H), 5,70- 5,60 (m, 1H), 4,43-4,26 (m, 2,5H), 4,19-4,08 (m, 1H), 4,05- 3,95 (m, 1H), 3,87-3,79 (m, 0,5H), 3,31-3,25 (m, 2H), 3,04- 2,90 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 477,9. | |

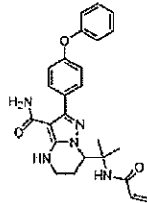
Ing. Ives Sangiacomo
Consulente in P.I.  USBM-041R

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|------|---|---|---|
| 107. | 7-(1-acriloilazetidina-3-il)-2-(4-(3-clorofenossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46- 7,40 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,39-6,26 (m, 1H), 6,13- 6,01 (m, 1H), 5,69-5,60 (m, 1H), 4,45-4,24 (m, 2,5H), 4,19- 4,09 (m, 1H), 4,06-3,94 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 0,5H), 3,32- |  |

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

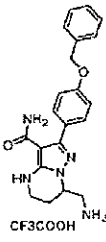
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|---|---|
| | | 3,24 (m, 2H), 3,05-2,90 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,80- 1,68 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 477,9. | |
| 108 | 7-(1-acrilammidociclopropil)-2-(4- fenossifenil)-4,5,6,7- tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carbossammide | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8,41 (s, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,21- 7,15 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 6,21 (dd, <i>J</i> = 17,1, 9,9 Hz, 1H), 6,09 (dd, <i>J</i> = 17,1, 2,4 Hz, |  |

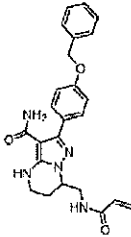
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

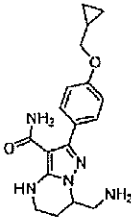
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|--|---|
| | | 1H), 5,58 (dd, <i>J</i> = 9,9, 2,4 Hz, 1H), 4,36-4,30 (m, 1H), 3,44- 3,35 (m, 2H), 2,31-2,19 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 1H), 1,08- 1,00 (m, 1H), 0,81-0,73 (m, 1H), 0,72-0,59 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 443,9. | |
| 109 | 7-(2-acrilammidopropan-2-il)-2-(4- fenossifenil)-4,5,6,7- tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carbossammide | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8,06 (s, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,17 (t, |  |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|--|-----------|
| | | <p>$J = 8,0$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,28 (dd, $J = 17,1,$ 10,1 Hz, 1H), 6,06 (dd, $J =$ 17,1, 1,6 Hz, 1H), 5,56 (dd, $J =$ 10,1, 1,6 Hz, 1H), 4,80 (t, $J =$ 5,4 Hz, 1H), 3,32-3,26 (m, 2H), 2,11-1,82 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 445,9.</p> | |
| 110 | 7-(amminometil)-2-(4-(benzilossi)fenil)-4,5,6,7- | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ | |

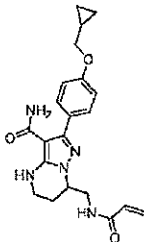
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

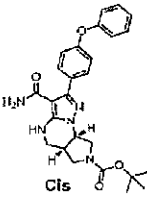
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|---|--|---|
| | tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide trifluoroacetato | 7,97 (s, 3H), 7,50-7,44 (m, 4H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,43-4,29 (m, 1H), 3,35-3,21 (m, 4H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,04-1,91 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 337,9. |  |
| 111 | 7-(acrilammidometil)-2-(4-(benzilossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8,29 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,51- | |

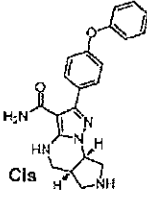
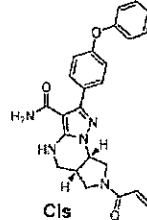
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--------------------|--|---|
| | | <p>7,31 (m, 6H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,26 (dd, <i>J</i> = 17,1, 10,1 Hz, 1H), 6,11 (dd, <i>J</i> = 17,1, 2,1 Hz, 1H), 5,62 (dd, <i>J</i> = 10,1, 2,1 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,21-4,12 (m, 1H), 3,84- 3,68 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,32-3,23 (m, 2H), 2,10- 1,85 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺431,9.</p> |  |
| 112 | 7-(amminometil)-2- | ¹ H NMR | |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|---|--|---|
| | (ciclopropilmetossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | (DMSO-d ₆) δ 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,06-3,94 (m, 1H), 3,85 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,04 (dd, J = 12,8, 6,8 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 12,8, 6,8 Hz, 1H), 2,12-1,91 (m, 2H), 1,30-1,18 (m, 2H), 0,62-0,50 (m, 2H), 0,36-0,28 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 342,0. |  |
| 113 | 7-(acrilammidometil)-2- | ¹ H NMR | |

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in D.L. n° USBM-041R

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|----|---|--|---|
| | (ciclopropilmetossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | (CD ₃ OD- <i>d</i> ₄) δ 7,43 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,01 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,32-6,18 (m, 2H), 5,70-5,65 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,87 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 3,80-3,66 (m, 2H), 3,52-3,36 (m, 2H), 2,22-1,96 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 1H), 0,66-0,57 (m, 2H), 0,39-0,30 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 395,9. |  |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|--|---|
| 114 | cis-7-(1-terz-butossicarbonil)-2-(4-fenossifenil)-5,5a,6,7,8,8a-esaidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-e]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7,52 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,11-7,03 (m, 4H), 6,71 (br s, 1H), 4,61-4,54 (m, 1H), 3,87 (t, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 3,67-3,48 (m, 2H), 3,30-3,12 (m, 3H), 3,06-2,85 (m, 1H), 1,36 (d, 9H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 476,0. |  |
| 115 | cis-2-(4-fenossifenil)-5,5a,6,7,8,8a- | ¹ H NMR | |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|---|--|
| | esaidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-e]pirimidina-3-carbossammide | (DMSO-d ₆ and D ₂ O δ 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 4H), 4,79-4,73 (m, 1H), 3,78 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,57-3,27 (m, 4H), 3,14-3,03 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 376,0. |  <p>Cls</p> |
| 116 | cis-7-acriloil-(4-fenossifenil)-5,5a,6,7,8,8a-esaidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,4-e]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7,51 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 2H), 7,45-7,38 (m, |  <p>Cls</p> |

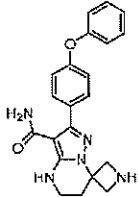
Dr. Francesco Sangiacomo
Consulente in P.T. USBM-041R

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|----|------|---|-----------|
| | | 2H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,62- 6,48 (m, 1H), 6,14-6,04 (m, 1H), 5,69-5,61 (m, 1H), 4,70- 4,61 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,98-3,86 (m, 1H), 3,72- 3,67 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,33- 3,28 (m, 1H), 3,13-2,94 (m, 1H). MS (ESI) | |

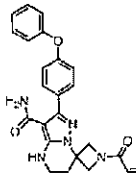
Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|---|-----------|
| | | m/e [M+1] ⁺ 430,0. | |
| 117 | 2-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-6-(4-fenossifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazolo-7-carbossammide | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 11,76 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,109 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,60 (ddd, J = 2,2, 10,3, 16,6 Hz, 1H), 6,16 (dd, J = 2,2, 16,6 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 2,2, 10,3 Hz, 1H), 4,09- | |

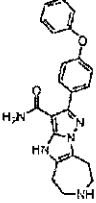
Ing. Luca Sangiacomo
Consulente (in P.I. n° USBM-041R)


| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|--|---|
| | | 3,95 (m, 1H), 3,94-3,73 (m, 1H), 3,70-3,37 (m, 3H), 2,42- 2,24 (m, 1H), 2,21-2,01 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 441,9. | |
| 118 | 2'-(4-fenossifenil)-5',6'-diidro-4'H- spiro[azetidina-3,7'-pirazolo[1,5- a]pirimidina]-3'-carbrossammide | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,55- 7,47 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 4H), 6,88 (s, 1H), 4,47 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 3,81 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 3,35-3,33 |  |

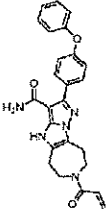
Ines Sangiacomo
Consulente in F.T. n° USBM-041R

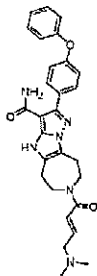
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|---|---|--|
| | | (m, 2H), 2,51- 2,44 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 375,9. | |
| 119 | 1-acriloil-2'-(4-fenossifenil)-5',6'- diidro-4'H-spiro[azetidina-3,7'- pirazolo[1,5-a]pirimidina]-3'- carbrossammide | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,46- 7,38 (m, 2H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11- 7,05 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 6,35 (dd, J = 17,0, 10,3 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,70 (dd, J = 10,3, 2,1 Hz, 1H), 4,66 (d, J = |  |

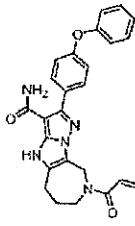
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.A.° USBM-041R

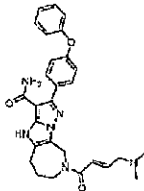
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|--|---|
| | | 8,8 Hz, 1H), 4,38 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 4,32 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,03 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 3,31-3,26 (m, 2H), 2,38-2,31 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 429,9. | |
| 120 | 2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7,8,9-esaidropirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-d]azepina-3-carbossammide | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 11,74 (br s, 1H), 9,06 (br s, 2H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), |  |

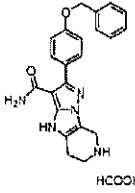
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in  n° USBM-041R

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|---|--|---|
| | | 7,07 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 3,19-3,14 (m, 2H), 3,10-3,05 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 387,9. | |
| 121 | 7-acriloil-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7,8,9-esaidropirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-d]azepina-3-carbossammide | ¹ H NMR (CD ₃ OD- <i>d</i> ₄) δ 7,64-7,60 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 4H), 6,97-6,85 (m, 1H), 6,32 (dd, <i>J</i> = 2,0, 16,8 Hz, 1H), 5,81 (dd, <i>J</i> = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 4,04- |  |

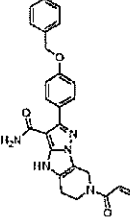
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|---|--|--|
| | | 3,91 (m, 4H), 3,17-3,09 (m, 2H), 3,07-3,01 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 441,9. | |
| 122 | <i>(E)</i> -7-(4-(dimetilammino)but-2-enoil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7,8,9-esaidropirazolo[1',5':1,2]imidazo[4,5-d]azepina-3-carbossammide | ¹ H NMR (CD ₃ OD- <i>d</i> ₄) δ 7,59 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,41- 7,32 (m, 2H), 7,15 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,10- 6,99 (m, 5H), 6,80-6,70 (m, 1H), 4,08-3,84 (m, 6H), 3,15- 3,08 (m, 2H), 3,06-3,01 (m, 2H), 2,90 (s, |  |

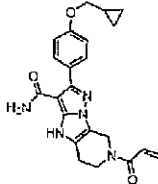
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|---|--|
| | | 3H), 2,89 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 498,9. | |
| 123 | 8-acriloil-2-(4-fenossifenil)- 4,5,6,7,8,9- esaidropirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5- c]azepina-3-carbossammide Come sottoprodotto nella preparazione del composto 121 | ¹ H NMR (CD ₃ OD- <i>d</i> ₄) δ 7,61 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,8 Hz, 2H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,14 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,11-7,02 (m, 4H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 10,6, 16,8 Hz, 1H), 6,19 (dd, <i>J</i> = 1,8, 16,8 Hz, 1H), 5,74 (dd, <i>J</i> = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 4,98 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 2H), |  |

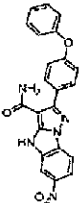
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|--|--|
| | | 4,06-3,80 (m, 2H), 2,96-2,89 (m, 2H), 2,12-1,93 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 441,9. | |
| 124 | (E)-8-(4-(dimetilammino)but-2-enoil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7,8,9,9-esaidropirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]azepina-3-carbossammide Come sottoprodotto nella | ¹ H NMR (CD ₃ OD- <i>d</i> ₄) δ 7,54 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,8 Hz, 2H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,10-7,04 (m, 1H), 7,03-6,95 (m, 4H), 6,75-6,50 (m, 2H), 4,90 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 2H), 3,89-3,77 (m, 2H), 3,17-3,12 (m, 2H), 2,88- |  |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|---|--|---|
| | | 2,82 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,02- 1,90 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 498,9. | |
| | preparazione del composto 122. | | |
| 125 | 2-(4-(benzilossi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide formiato | ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,94 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,33 (s, 2H), 7,30- 7,22 (m, 5H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,95-6,85 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,94-2,87 (m, 2H). MS (ESI) m/e |  |

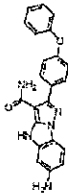
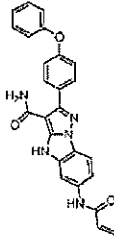
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.Z. n° USBM-041R

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|---|---|
| | | [M+1] ⁺ 387,9. | |
| 126 | 7-acriloil-2-(4-(benzilossi)fenil)- 5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[5',1':2, 3]imidazo[4,5-c]piridina-3- carbrossammide | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 9,70 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,28- 7,23 (m, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,95- 6,87 (m, 1H), 6,86-6,83 (m, 2H), 6,20-6,07 (m, 1H), 5,74- 5,73 (m, 3H), 4,80-4,72 (m, 2H), 3,89-3,87 (m, 2H), 2,69- 2,67 (m, 2H). MS (ESI) m/e |  |

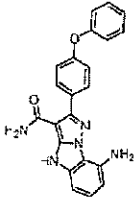
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|---|---|
| | | [M+1] ⁺ 441,9. | |
| 127 | 7-acriloil-2-(4-ciclopropilmetossi)fenil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[5',1':2,3]imidazo[4,5-c]piridina-3-carbossammide | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 9,67 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,01-6,89 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,22-6,11 (m, 1H), 5,80-5,70 (m, 1H), 4,85- 4,70 (m, 2H), 4,30-4,26 (m, 2H), 3,99-3,90 (m, 2H), 2,90- 2,80 (m, 2H), 1,18-1,06 (m, 1H), 0,44-0,30 (m, 4H). MS (ESI) m/e |  |

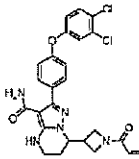
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|---|---|---|
| | | [M+1] ⁺ 405,9. | |
| 128 | 6-nitro-2-(4-fenossifenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazolo-3-carbossammide | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 12,78 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14-8,08 (m, 1H), 8,04-7,96 (m, 1H), 7,91- 7,81 (m, 2H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15-7,05 (m, 4H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 413,9. |  |
| 129 | 6-ammino-2-(4-fenossifenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazolo-3-carbossammide | ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 11,64 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,73 | |

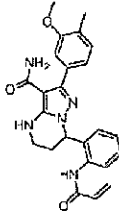
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|--|---|
| | | (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,47-7,39 (m, 3H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,12-7,05 (m, 4H), 6,69 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 6,50 (dd, <i>J</i> = 1,8, 8,8 Hz, 1H), 5,21 (br s, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 383,9. |  |
| 130 | 6-acrilammido-2-(4-fenossifenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazolo-3-carbossammide | ¹ H NMR (CD ₃ OD-d ₄) δ 8,14 (s, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,38-7,24 (m, 3H), 7,12-6,94 |  |

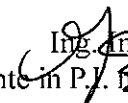

Ines Sangiacomo
Consulente in P.F. n° USBM-041R

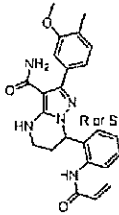
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|---|---|--|
| | | (m, 5H), 6,46-6,25 (m, 2H), 5,71 (dd, <i>J</i> = 2,0, 9,6 Hz, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 437,9. | |
| 131 | 8-ammino-2-(4-fenossifenil)-4H-benzo[4,5]imidazo[1,2-b]pirazolo-3-carbossammide | ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,87 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,13-7,07 (m, 4H), 7,02 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,50 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,56 (s, |  |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|---|---|
| | | 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 383,9. | |
| 132 | 7-(1-acrililazetidina-3-il)-2-(4-(3,4-diclorofenossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,61 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,35-6,22 (m, 1H), 6,09- 6,01 (m, 1H), 5,65-5,55 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 2H), 4,29- 4,21 (m, 0,5H), |  |

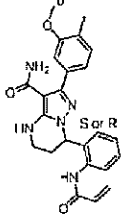
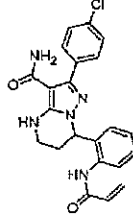
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|--|---|
| | | 4,15-4,06 (m, 1H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 0,5H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,03-2,87 (m, 1H), 2,21-2,00 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 511,8, 513,8. | |
| 133 | 7-(2-acrilammidofenil)-2-(3-metossi-4-metilfenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,82 (s, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,27 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = |  |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|----|------|---|-----------|
| | | 7,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,61 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 17,1, 10,0$ Hz, 1H), 6,24 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,80-5,70 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,28-3,19 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,33-2,19 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,99-1,89 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 431,9. | |

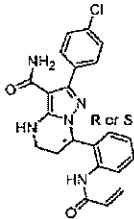
Ing.  Sangiacomo
Consulente in P. I.  USBM-041R

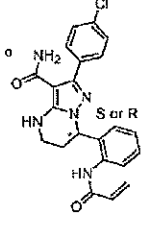
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-------------------|---|--|---|
| 133a (picco 1) | (R o S) 7-(2-acrilammido fenil)-2-(3-metossi-4-metilfenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | <p>Condizione di analisi HPLC chirale: Strumento: Colonna HPLC Agilent 1260: CHIRALCEL OJ-H Dimensione colonna: 0,46 cm D.I. × 15 cm L, 5 um Fase mobile: n-esano/EtOH (0,1% di trietilammina) =85/15 (v/v) Temperatura colonna: 35 °C Portata: 1,0 mL/min. Tempo di ritenzione:</p> |  |

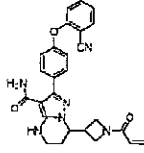
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.R. n° USBM-041R

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-------------------|---|---|---|
| | | 5,86 min. | |
| 133b (picco 2) | (S o R) 7-(2-acrilammido fenil)-2-(3-metossi-4-metilfenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | tempo di ritenzione: 6,64 min. |  |
| 134 | 7-(2-acrilammido fenil)-2-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,81 (s, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,45-7,38 (m, 3H), 7,27 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,50 (dd, <i>J</i> = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,24 (dd, <i>J</i> = |  |

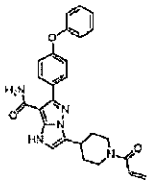
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in PL n° USBM-041R

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|----------------------|--|---|---|
| | | 17,0, 1,8 Hz, 1H), 5,79-5,67 (m, 2H), 3,26- 3,18 (m, 1H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 1H), 1,99- 1,88 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 421,8, 423,8. | |
| 134a (picco 1) | (R o S) 7-(2-acrilammido fenil)-2-(4- clorofenil)-4,5,6,7- tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carbrossammide | Condizione di analisi HPLC chirale: Strumento: Colonna HPLC Agilent 1260: CHIRALPAK AD-H Dimensione |  |

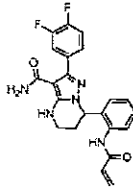
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|---|---|---|---|
| | | colonna: 0,46 cm D.l. × 15 cm L, 5 um Fase mobile: n-esano/EtOH (0,1% di trietilammina) =70/30 (v/v) Temperatura colonna: 35 °C Portata: 1,0 mL/min. Tempo di ritenzione: 4,15 min. | |
| 134b (picco 2) | (S o R) 7-(2-acrilammido fenil)-2-(4- clorofenil)-4,5,6,7- tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carbossammide | tempo di ritenzione: 10,52 min. |  |
| 135 | 7-(1-acriloilazetidina-3-il)-2-(4-(2- | ¹ H NMR | |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|----|---|---|---|
| | ciano fenossi)fenil)-4,5,6,7- tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carbossammide | (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,91-7,85 (m, 1H), 7,71-7,61 (m, 1H), 7,58- 7,52 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,11- 7,05 (m, 1H), 6,61 (br s, 1H), 6,36-6,22 (m, 1H), 6,10-6,00 (m, 1H), 5,67- 5,54 (m, 1H), 4,42-4,30 (m, 2H), 4,30-4,22 (m, 0,5H), 4,16- 4,07 (m, 1H), 4,03-3,92 (m, 1H), 3,87-3,73 (m, 0,5H), 3,30- |  |

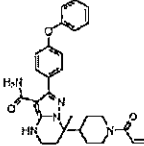
Ingeg. Ines Sangiacomo
 Consulente in P. n° USBM-041R

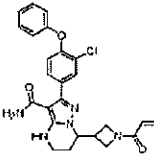
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|---|---|---|
| | | 3,20 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 1H), 2,15-1,97 (m, 1H), 1,78- 1,64 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 468,9. | |
| 136 | 3-(1-acriloilpiperidin-4-il)-6-(4-fenossifenil)-1H-imidazo[1,2-b]pirazolo-7-carbossammide | ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,53 (s, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,02 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,80 |  |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--------------------------------|---|-----------|
| | | (dd, $J = 16,8,$ 10,1 Hz, 1H), 6,40 (brs, 2H), 6,07 (dd, $J =$ 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,64 (dd, J $= 10,1, 2,0$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J =$ 12,8 Hz, 1H), 4,10 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,24- 3,04 (m, 2H), 2,80 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,20- 2,05 (m, 2H), 1,64-1,46 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 455,9. | |
| 137 | 7-(2-acrilammidofenil)-2-(3,4- | ¹ H NMR | |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|----|---|--|---|
| | difluorofenil)-4,5,6,7- tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carbossammide | (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,81 (s, 1H), 7,52-7,36 (m, 3H), 7,34-7,24 (m, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,74 (br s, 2H), 6,59 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,50 (dd, <i>J</i> = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,24 (dd, <i>J</i> = 17,0, 1,6 Hz, 1H), 5,80-5,70 (m, 2H), 3,28- 3,18 (m, 1H), 3,01-2,87 (m, 1H), 2,34-2,20 (m, 1H), 2,01- 1,89 (m, 1H). MS (ESI) m/e |  |

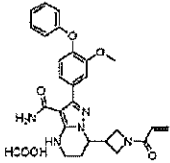
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

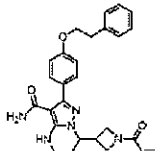
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|--|---|
| | | [M+1] ⁺ 423,9. | |
| 138 | 7-(1-acrilopiperidin-4-il)-7-metil-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,50 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,45- 7,37 (m, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,11- 7,03 (m, 4H), 6,85-6,72 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,07 (dd, <i>J</i> = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,64 (d, <i>J</i> = 10,6 Hz, 1H), 4,58-4,41 (m, 1H), 4,19-4,00 (m, 1H), 3,33- 3,24 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, |  |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|--|---|
| | | 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,31- 2,16 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,35-1,05 (m, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 486,0. | |
| 139 | 7-(1-acriloazetidina-3-il)-2-(3-cloro-4- fenossifenil)-4,5,6,7- tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carbossammide | ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,70-7,66 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,44- 7,36 (m, 2H), 7,19-7,07 (m, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,40- |  |

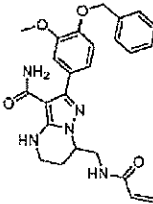
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|---|---|-----------|
| | | 6,25 (m, 1H), 6,13-6,05 (m, 1H), 5,70-5,60 (m, 1H), 4,45- 4,36 (m, 2H), 4,33-4,26 (m, 0,5H), 4,21-4,08 (m, 1H), 4,07- 3,95 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 0,5H), 3,31-3,24 (m, 2H), 3,04- 2,90 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,81-1,67 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 477,9. | |
| 140 | 7-(1-acriloazetidin-3-il)-2-(3-metossi-4-fenossifenil)-4,5,6,7- | ¹ H NMR (CD ₃ OD-d ₄) δ | |

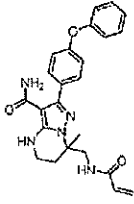
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.D. n° USBM-041R

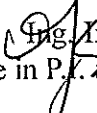
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|----|---|---|--|
| | tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide formiato | 8,38 (br s, 1H), 7,31-7,19 (m, 3H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,06- 6,96 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,17- 6,11 (m, 2H), 5,64-5,54 (m, 1H), 4,24-4,08 (m, 2H), 4,06- 3,95 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 4H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,30- 3,20 (m, 1H), 3,05-2,90 (m, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 1,40- 1,25 (m, 1H). MS (ESI) m/e |  <p>The chemical structure shows a tetrahydropyridopyrimidopyrimidinone core. It features a formic acid amide group (-NHCOOH) at the 3-position, a 4-methoxyphenyl group at the 5-position, and a 2-allylpyrrolidine-1-carboxamide group at the 6-position.</p> |

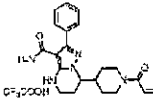
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|---|---|
| | | [M+1] ⁺ 473,9. | |
| 141 | 7-(1-acriloazetidina-3-il)-2-(4-fenetossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (CD ₃ OD-d ₄) δ 7,41-7,35 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 4H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,03-7,96 (m, 2H), 6,31 (dd, <i>J</i> = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,19 (dd, <i>J</i> = 17,0, 2,0 Hz, 1H), 5,74-5,66 (m, 1H), 4,55-4,26 (m, 3H), 4,25-3,94 (m, 4H), 3,48-3,34 (m, 2H), 3,13-3,03 (m, 3H), 2,26-2,14 (m, |  |

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n.2 USBM 041R

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|---|---|--|
| | | 1H), 2,04-1,88 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 471,9. | |
| 142 | 7-(acrilammidometil)-2-(4-(benzilossi)-3-metossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,31 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,44-7,31 (m, 3H), 7,17-7,05 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,26 (dd, <i>J</i> = 17,1, 10,1 Hz, 1H), 6,11 (dd, <i>J</i> = 17,1, 1,8 Hz, 1H), 5,62 (dd, <i>J</i> = 10,1, 1,8 Hz, |  |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|--|---|
| | | 1H), 5,12 (s, 2H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,85- 3,72 (m, 4H), 3,48-3,33 (m, 3H), 2,07-1,87 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 461,9. | |
| 143 | 7-(1-acrilammidometil)-7-metil-2-(4- fenossifenil)-4,5,6,7- tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carbossammide | ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,08 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,53- 7,45 (m, 2H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,14 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 4H), 6,66 (s, 1H), 6,29 (dd, <i>J</i> |  |

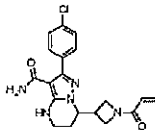

 Ing. Ines Sangiacomo
 Consulente in P. I. n. 48 USBM 041R

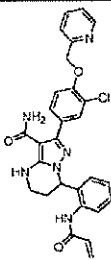
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|---|---|---|
| | | = 17,1, 10,2 Hz, 1H), 6,08 (dd, <i>J</i> = 17,1, 2,2 Hz, 1H), 5,58 (dd, <i>J</i> = 10,2, 2,2 Hz, 1H), 3,66 (dd, <i>J</i> = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 3,47 (dd, <i>J</i> = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,79- 1,69 (m, 1H), 1,38 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 431,9. | |
| 144 | 7-(1-acriloilpiperidin-4-il)-2-fenil- 4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5- a]pirimidina-3-carbossammide trifluoroacetato | ¹ H NMR (CD ₃ OD-d ₄) δ 7,54-7,42 (m, 5H), 6,75 (dd, <i>J</i> = 16,8, 10,7 Hz, |  |


Ing. Francesco Sangiacomo
Consulente in P. n.° USBM-041R

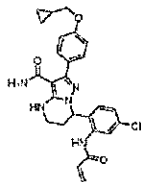
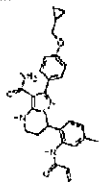
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|----------------------------------|---|-----------|
| | | 1H), 6,15 (dd, <i>J</i> = 16,8, 1,6 Hz, 1H), 5,70 (dd, <i>J</i> = 10,7, 1,6 Hz, 1H), 4,70-4,55 (m, 1H), 4,25- 4,00 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,14-3,03 (m, 1H), 2,73- 2,61 (m, 1H), 2,39-2,14 (m, 2H), 2,10-1,94 (m, 1H), 1,84- 1,66 (m, 2H), 1,51-1,30 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 380,0. | |
| 145 | 7-(1-acriloazetidina-3-il)-2-(4- | ¹ H NMR | |

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P. 2° USBM-041R

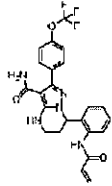
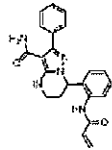
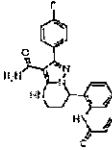
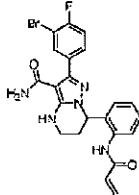
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|----|--|---|---|
| | cloro fenil)-4,5,6,7- tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carbrossammide | (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,50 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,35-6,22 (m, 1H), 6,10-6,01 (m, 1H), 5,65- 5,55 (m, 1H), 4,40-4,21 (m, 2,5H), 4,14-4,06 (m, 1H), 4,04- 3,90 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 0,5H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,00- 2,86 (m, 1H), 2,12-1,98 (m, 1H), 1,77-1,63 (m, 1H). |  |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|--|---|
| 146 | 7-(2-acrilammidofenil)-2-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 7,86 (dt, <i>J</i> = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 2H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,33-7,24 (m, 2H), 7,21 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,53 (dd, <i>J</i> = 16,8, 10,2 Hz, 1H), 6,27 (dd, <i>J</i> = 16,8, 1,8 Hz, |  |

Ing.  Pierluigi Sangiacomo
Consulente in P. I. n.° 158M-041R

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|--|---|
| | | 1H), 5,82-5,74 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,37-2,23 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 528,9. | |
| 147 | 7-(2-acrilammido-4-clorofenil)-2-(ciclopropilmetossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 491,9. |  |
| 148 | 7-(2-acrilammido-4-metilfenil)-2-(ciclopropilmetossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 471,9. |  |

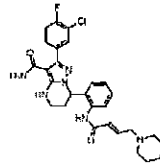
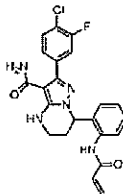
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.A. n° USBM-041R

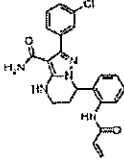
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|---|---|
| 149 | 7-(2-acrilammido fenil)-2-(4-(trifluorometossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 471,9. |  |
| 150 | 7-(2-acrilammido fenil)-2-fenil-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 387,9. |  |
| 151 | 7-(2-acrilammido fenil)-2-(4-fluoro fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 405,9. |  |
| 152 | 7-(2-acrilammido fenil)-2-(3-bromo-4-fluoro fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,83 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,58-7,51 (m, |  |

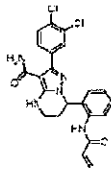
Ing Ines Sangiacomo
Consulente in P/V n° USBM-041R

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|----|------|---|-----------|
| | | 1H), 7,45 (d, $J =$ 7,6 Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J =$ 7,6 Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,63 (d, $J =$ 7,6 Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 17,0,$ 10,2 Hz, 1H), 6,28 (dd, $J =$ 17,0, 1,8 Hz, 1H), 5,82-5,75 (m, 2H), 3,31- 3,21 (m, 1H), 3,03-2,91 (m, 1H), 2,37-2,22 (m, 1H), 2,03- 1,91 (m, 1H). MS (ESI) m/e | |

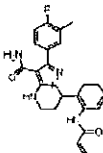
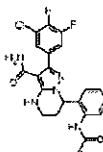
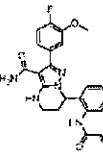
Ines Sangiacomo
Consulente in D.Lgs. USBM-04TR

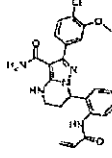
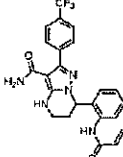
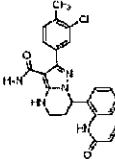
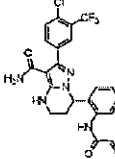
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|--|---|
| | | [M+1] ⁺ 483,8, 485,8. | |
| 153 | (E)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(2-(4-(piperidin-1-il)but-2-enammido)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 536,9. |  |
| 154 | 7-(2-acrilammidofenil)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,83 (s, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,53 |  |

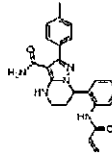
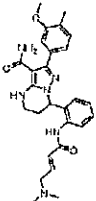
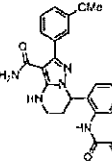
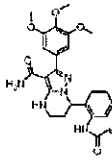
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|---|---|
| | | (dd, $J = 17,0,$ 10,3 Hz, 1H), 6,27 (dd, $J =$ 17,0, 1,8 Hz, 1H), 5,83-5,75 (m, 2H), 3,30- 3,21 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,36-2,24 (m, 1H), 2,04- 1,93 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 439,9. | |
| 155 | 7-(2-acrilammidofenil)-2-(3- clorofenil)-4,5,6,7- tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carbossammide | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 421,9. |  |
| 156 | 7-(2-acrilammidofenil)-2-(3,4- diclorofenil)-4,5,6,7- | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) | |

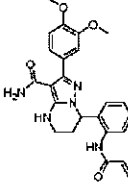
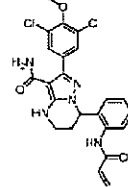
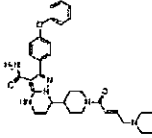
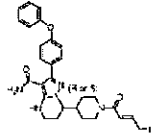
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|----|--|--|---|
| | tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | <p> δ 9,83 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,4,$ $1,6$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J =$ $7,6$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,63 (d, $J =$ $7,6$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 16,8,$ $10,2$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 5,84- 5,75 (m, 2H), 3,31-3,21 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,38- </p> |  |

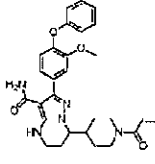
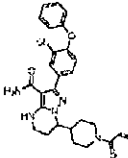
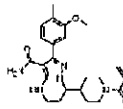
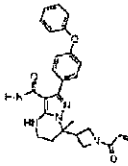
Ing. Francesco Sangiacomo
Consulente in P.I. n. 12 USBM-041R

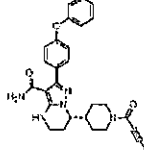
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|---|---|---|
| | | 2,23 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 455,8. | |
| 157 | 7-(2-acrilammidofenil)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 419,9. |  |
| 158 | 7-(2-acrilammidofenil)-2-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 457,9. |  |
| 159 | 7-(2-acrilammidofenil)-2-(4-fluoro-3-metossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 435,9. |  |
| 160 | 7-(2-acrilammidofenil)-2-(4-cloro-3- | MS (ESI) m/e | |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|---|--|---|
| | metossifenil)-4,5,6,7- tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carbossammide | [M+1] ⁺ 451,8. |  |
| 161 | 7-(2-acrilammido fenil)-2-(4- (trifluorometil) fenil)-4,5,6,7- tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carbossammide | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 455,9. |  |
| 162 | 7-(2-acrilammido fenil)-2-(3-cloro-4- (trifluorometil) fenil)-4,5,6,7- tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carbossammide | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 489,8. |  |
| 163 | 7-(2-acrilammido fenil)-2-(4-cloro-3- (trifluorometil) fenil)-4,5,6,7- tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carbossammide | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 489,8. |  |
| 164 | 7-(2-acrilammido fenil)-2-(p-tolil)- 4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5- | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 401,9. | |

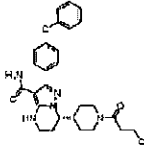
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|---|--|---|
| | a]pirimidina-3-carbossammide | |  |
| 165 | (E)-7-(2-(4-(dimetilammino) but-2-enammido)fenil)-2-(3-metossi-4-metilfenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 489,0. |  |
| 166 | 7-(2-acrilammidofenil)-2-(3-metossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 417,9. |  |
| 167 | 7-(2-acrilammidofenil)-2-(3,4,5-trimetossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 477,9. |  |
| 168 | 7-(2-acrilammidofenil)-2-(3,4- | MS (ESI) m/e | |

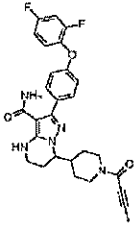
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|--|---|
| | dimetossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | [M+1] ⁺ 447,9. |  |
| 169 | 7-(2-acrilammido fenil)-2-(3,5-dicloro-4-metossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 485,8. |  |
| 170 | (E)-2-(4-fenossifenil)-7-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enoil)piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 569,0. |  |
| 171 | (R o S) (E)-7-(1-(4-(dimetilammino)but-2-enoil)piperidin-4-il)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 529,0. |  |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|--|---|
| 172 | 7-(1-acrilopiperidin-4-il)-2-(3-metossi-4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 501,9. |  |
| 173 | 7-(1-acrilopiperidin-4-il)-2-(3-cloro-4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 505,9. |  |
| 174 | 7-(1-acrilopiperidin-4-il)-2-(3-metossi-4-metilfenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 424,0. |  |
| 175 | 7-(1-acrilolazetidina-3-il)-7-metil-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 457,9. |  |
| 176 | (S)-7-(1-(but-2-inoil)piperidin-4-il)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7- | ¹ H NMR (400 MHZ, DMSO-d ₆) | |

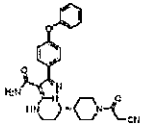
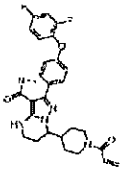
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|----|--|--|---|
| | tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | <p> δ 7,50 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 7,42 (dd, $J = 8,4, 8,4$ Hz, 2H), 7,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,11-7,03 (m, 4H), 6,68 (s, 1 H), 4,40-4,24 (m, 2 H), 4,06-3,97 (m, 1 H), 3,33-3,27 (m, 1 H), 3,12-3,00 (m, 1 H), 2,66-2,54 (m, 1H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H), 2,00 (s, 3 H), 1,96-1,86 (m, 1 H), 1,81-1,67 (m, 1 H), 1,63-1,52 (m, 1 H), 1,36- </p> |  |

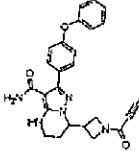
Ines Sangiacomo
Consulente in F. n° USBM-041R

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|---|---|
| | | 1,08 (m, 2 H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 483,9. | |
| 177 | (S)-7-(1-(3-cloropropanoil)piperidin-4-il)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,54-7,47 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 4H), 6,69 (s, 1H), 4,45 (d, <i>J</i> = 12,1 Hz, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,90 (t, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1H), 3,82-3,72 (m, 2H), 3,33-3,25 (m, 2H), 3,02-2,72 (m, 3H), |  |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|---|---|
| | | 2,58-2,43 (m, 1H), 2,35-2,15 (m, 1H), 2,10-1,84 (m, 2H), 1,70 (t, <i>J</i> = 12,1 Hz, 1H), 1,54 (t, <i>J</i> = 12,1 Hz, 1H), 1,41-1,08 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 507,9, 509,9. | |
| 179 | 7-(1-(but-2-inoil)piperidin-4-il)-2-(4-(2,4-difluoro fenossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,55-7,45 (m, 3H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,39-4,22 |  |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|--|-----------|
| | | (m, 2H), 4,06- 3,97 (m, 1H), 3,33-3,25 (m, 2H), 3,12-2,97 (m, 1H), 2,69- 2,52 (m, 1H), 2,35-2,17 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,81- 1,65 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 1H), 1,36-1,09 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 519,9. | |
| 180 | (S)-7-(1-(2-cianoacetil)piperidin-4- il)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7- tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3- | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 484,9. | |

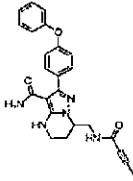
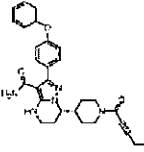
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|---|---|
| | carbossammide | |  |
| 183 | 7-(1-acriloilpiperidin-4-il)-2-(4-(2,4-difluorofenossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,58-7,44 (m, 3H), 7,41-7,30 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 6,85-6,73 (m, 1H), 6,67 (br s, 1H), 6,07 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz, 1H), 5,64 (d, <i>J</i> = 10,5 Hz, 1H), 4,55-4,39 (m, 1H), 4,17-3,95 (m, 2H), 3,74-3,38 (m, 3H), |  |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|---|---|---|
| | | 3,06-2,89 (m, 1H), 2,35-2,15 (m, 1H), 2,09-1,83 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,62-1,49 (m, 1H), 1,34-1,07 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 507,9. | |
| 184 | 7-(1-(but-2-inoil)azetidina-3-il)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,53-7,46 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 4H), 6,72-6,66 (m, 1H), 4,43-4,34 (m, 1H), |  |

Ines Sangiacomo
Consulente in P.D. n° USBM-041R

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|---|--|-----------|
| | | 4,33-4,27 (m, 0,5H), 4,26-4,15 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 1H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 0,5H), 3,30-3,23 (m, 2H), 3,03-2,90 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 3H), 1,82-1,67 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 455,9. | |
| 185 | 7-(but-2-inammidometil)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,67 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,56- | |

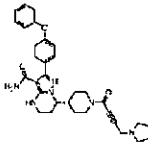
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.F. n° USBM-041R

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|--|---|
| | | 7,49 (m, 2H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,12- 7,01 (m, 4H), 6,68 (s, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 1H), 3,36- 3,24 (m, 3H), 2,09-1,83 (m, 5H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 429,9. |  |
| 186 | (S)-7-(1-(pent-2-inoil)piperidin-4-il)- 2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7- tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carbossammide | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,50 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,45- 7,38 (m, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4 |  |

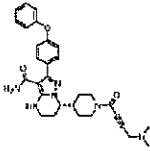
Ing. Ines Sangiacomo
 Consulente in P.T. n° USBM-041R

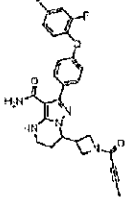
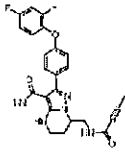
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|----|------|---|-----------|
| | | Hz, 1H), 7,12- 7,02 (m, 4H), 6,68 (s, 1H), 4,41-4,24 (m, 2H), 4,09-3,97 (m, 1H), 3,33- 3,26 (m, 2H), 3,14-2,99 (m, 1H), 2,68-2,53 (m, 1H), 2,43- 2,33 (m, 2H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,07-1,83 (m, 2H), 1,82- 1,66 (m, 1H), 1,63-1,50 (m, 1H), 1,40-1,13 (m, 2H), 1,11 (t, J = 7,5 Hz, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 498,0. | |

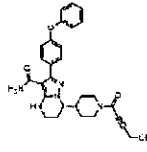
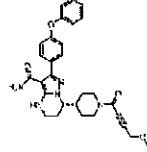
Ing. Gnes Sangiacomo
Consulente in P.A. n° 158M-041R

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|---|---|
| 187 | (S)-2-(4-fenossifenil)-7-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-inoil)piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,50 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,11-7,02 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 4,41-4,22 (m, 2H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,18-3,04 (m, 1H), 2,75-2,55 (m, 5H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,09-1,85 (m, 2H), 1,83-1,66 (m, 5H), 1,66-1,53 (m, 1H), 1,40-1,11 |  |

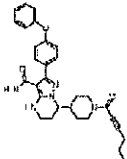
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.A. n° USBM-041R

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|---|---|---|
| | | (m, 4H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 553,0. | |
| 188 | (S)-7-(1-(4-dimetilammino)but-2- inoil)piperidin-4-il)-2-(4- fenossifenil)-4,5,6,7- tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carbossammide | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,53-7,47 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,20- 7,14 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 4H), 6,69-6,64 (m, 1H), 4,45- 4,23 (m, 2H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,19-3,05 (m, 1H), 2,72- 2,57 (m, 1H), 2,54-2,49 (m, 1H), 2,36-2,18 |  |

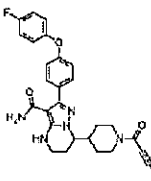
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|------------|---|--|---|
| | | (m, 7H), 2,10- 1,86 (m, 2H), 1,83-1,68 (m, 1H), 1,67-1,53 (m, 1H), 1,41- 1,11 (m, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 527,0. | |
| 189 | 7-(1-(but-2-inoil)azetidina-3-il)-2-(4-(2,4-difluorofenossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 491,9. |  |
| 190 | 7-(but-2-inammidometil)-2-(4-(2,4-difluorofenossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 465,9. |  |
| 191 | (S)-7-(1-(4-idrossibut-2-inoil)piperidin-4-il)-2-(4- | MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 499,9. | |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|---|---|---|
| | fenossifenil)-4,5,6,7- tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carbrossammide | |  |
| 192 | (S)-7-(1-(4-metossibut-2- inoil)piperidin-4-il)-2-(4- fenossifenil)-4,5,6,7- tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carbrossammide | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,54-7,47 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,21- 7,14 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 4H), 6,69 (s, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,29-4,20 (m, 1H), 4,09- 3,98 (m, 1H), 3,33-3,26 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,19-3,05 (m, 1H), 2,72- |  |

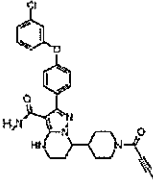
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P. n° USBM-041R

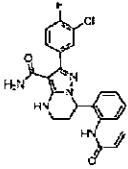
| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|--|---|
| | | 2,57 (m, 1H), 2,36-2,21 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H), 2,09- 1,97 (m, 1H), 1,84-1,68 (m, 1H), 1,66-1,50 (m, 1H), 1,41- 1,10 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 514,0. | |
| 193 | (S)-7-(1-(es-2-inoil)piperidin-4-il)-2-(4-fenossifenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,54-7,48 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 4H), 6,68 (s, 1H), 4,42-4,22 |  |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|---|---|-----------|
| | | (m, 2H), 4,06- 3,98 (m, 1H), 3,33-3,25 (m, 2H), 3,15-3,01 (m, 1H), 2,69- 2,53 (m, 1H), 2,36 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 2,32- 2,20 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,83- 1,67 (m, 1H), 1,65-1,46 (m, 3H), 1,38-1,09 (m, 3H), 0,94 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 512,0. | |
| 194 | 7-(1-(but-2-inoil)piperidin-4-il)-2-(4- | ¹ H NMR (400 | |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|----|--|---|---|
| | (4-fluorofenossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ δ 7,53-7,46 (m, 2H), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,18-7,11 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,64 (br s, 1H), 4,39-4,23 (m, 2H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 2H), 3,12-2,99 (m, 1H), 2,69-2,53 (m, 1H), 2,31-2,18 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,81-1,66 (m, 1H), 1,64-1,51 (m, 1H), 1,36-1,08 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 501,9. |  <p> Inps-Consulente in F.I. 41R </p> |



| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|--|--|---|
| 195 | 7-(1-(but-2-inoil)piperidin-4-il)-2-(4-(3-clorofenossi)fenil)-4,5,6,7-tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbossammide | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,57-7,50 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 3H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,63 (br s, 1H), 4,40-4,22 (m, 2H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 2H), 3,13-3,00 (m, 1H), 2,69-2,54 (m, 1H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,82- |  |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|-----|---|--|---|
| | | 1,66 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 1H), 1,35-1,09 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 517,9, 519,9. | |
| 196 | 7-(2-acrilammidofenil)-2-(3-cloro-4- fluorofenil)-4,5,6,7- tetraidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3- carbossammide | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,82 (s, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 7,4, 2,1 Hz, 1H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 6,76 (br s, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 6,53 |  |

| N. | Nome | Dati ¹ H NMR, HPLC chirale e LC/MS m/z (M + 1) | Struttura |
|----|------|---|-----------|
| | | (dd, $J = 17,2,$ 10,3 Hz, 1H), 6,27 (dd, $J =$ 17,2, 1,9 Hz, 1H), 5,83-5,73 (m, 2H), 3,30- 3,22 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,37-2,24 (m, 1H), 2,03- 1,93 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 439,8, 441,8. | |

SAGGIO DELLA CHINASI BTK

[0551] I composti descritti in questo contesto sono stati testati per l'inibizione dell'attività della chinasi Btk in un saggio basato sulla metodologia del trasferimento di energia in risonanza per fluorescenza risolta in tempo. Btk ricombinante è stata pre-
 5 incubata con i composti descritti in questo contesto a temperatura ambiente per 1 ora in un tampone di saggio contenente 50 mM di Tris pH 7,4, 10 mM di MgCl₂, 2 mM di MnCl₂, 0,1 mM di EDTA, 1 mM di DTT, 20 nM di SEB, lo 0,1% di BSA, lo 0,005% di

Ing. Ines Sangiacomo
 Consulente in P.I. n° USBM-041R

tween-20. Le reazioni sono state iniziate mediante l'aggiunta di ATP (alla concentrazione di ATP K_m) e substrato di peptide (Biotin-AVLESEEEELYSSARQ-NH₂). Dopo incubazione a temperatura ambiente per 1 ora, un volume uguale di soluzione di arresto contenente 50 mM di HEPES pH 7,0, 800 mM di KF, 20 mM di EDTA, lo 0,1% di BSA, anticorpo p-Tyr66 coniugato con Eu Criptato e XL665 marcato con streptavidina è stato aggiunto per arrestare la reazione. Le piastre sono state ulteriormente incubate a temperatura ambiente per 1 ora e quindi i segnali della TR-FRET (ex337nm, em 620nm/665 nm) sono stati letti su uno strumento BMG PHERAstar FS. L'attività enzimatica residua in presenza di concentrazioni aumentanti di composti è stata calcolata sulla base del rapporto della fluorescenza a 615 nm e a 665nm. La IC_{50} per ciascun composto è stata derivata inserendo i dati nell'equazione logistica di quattro parametri mediante software Graphpad Prism.

SAGGIO CELLULARE BTKpY223

[0552] Il saggio cellulare Btk pY223 è un saggio basato su HTRF che ha lo scopo di determinare i livelli endogeni di Btk fosforilata a Tyr223. Tyr223 fosforilata è necessaria per l'attivazione completa di Btk. Il saggio è stato condotto in cellule Ramos (CRL-1596, ATCC) con un kit di dosaggio di Btk pY223 (63IDC000, Cisbio).

[0553] Brevemente, cellule Ramos sono state sottoposte a privazione di siero nello 0,5% di RPMI1640 contenente FBS per 2 ore. A seguito di inedia, le cellule sono state incubate con composti da rilevare a varie concentrazioni in un incubatore a CO₂ per 1 ora. Dopo l'incubazione, le cellule sono state stimolate con 1 mM di pervanadato (PV) o Na₃VO₄ (OV) per 20 min. Quindi, le cellule sono state centrifugate e lisate con 1x tampone di lisi a temperatura ambiente per 10 min. (4x tampone di lisi fornito nel kit). Durante l'incubazione, 1x di miscela di anticorpo è stata preparata diluendo anti-Btk-d2 e anti-PBPK-K nel tampone di rilevamento (fornito nel kit). 2 ul/pozzetto di 1 x miscela

di anticorpo sono stati versati nella piastra del saggio OptiPlate-384 (6005620, Perkin Elmer). Successivamente, 18 μ l del lisato cellulare sono stati trasferiti alla piastra dosaggio precaricata con soluzione di anticorpo. Dopo leggera miscelazione e breve centrifugazione, la piastra è stata sigillata e conservata al buio a TA per 18 ore.

- 5 L'emissione di fluorescenza è stata misurata a due diverse lunghezze d'onda (665 nm e 620 nm) su un lettore compatibile HTRF (PHERAstar FS, BMG). La potenza dei composti è stata calcolata in base all'inibizione del rapporto tra le intensità di segnale a 665 nm e 620 nm. I valori di IC50 sono stati calcolati con il software GraphPad Prism utilizzando la funzione dose-risposta sigmoideale.
- 10 [0554] Composti rappresentativi come descritti in questo contesto sono stati testati e riscontrati inibire la Btk e l'autofosforilazione di Btk a Tyr-223 con valori di IC50 da subnanomolare a 10 micromolare.

Tabella II Dati di dosaggio per composti rappresentativi

| Composto n. | IC50 (nM) | |
|--------------|-----------|-----------|
| | Btk | Btk pY223 |
| 1 | >10.000 | n.d. |
| 2 | 360 | n.d. |
| 2a (picco 1) | 270 | n.d. |
| 2b (picco 2) | 210 | n.d. |
| 3 | 3,6 | 12,7 |
| 3a (picco 1) | 2,5 | 8,7 |
| 3b (picco 2) | 1,7 | 2,0 |
| 4 | 26 | n.d. |

Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

| Composto n. | IC50 (nM) | |
|---------------|-----------|-----------|
| | Btk | Btk pY223 |
| 5 | 200 | n.d. |
| 6 | 0,71 | 3,1 |
| 6a (picco 1) | 0,4 | 3,0 |
| 6b (picco 2) | 120 | n.d. |
| 7 | >10.000 | n.d. |
| 8 | 860 | n.d. |
| 9 | 3.700 | n.d. |
| 10 | 1,5 | 8,0 |
| 10a (picco 1) | 0,51 | 2,2 |
| 10b (picco 2) | 42 | n.d. |
| 11 | 4.500 | n.d. |
| 12 | 1,7 | 23,6 |
| 13 | 1000 | n.d. |
| 14 | 4,7 | 232,6 |
| 15 | 2.700 | n.d. |
| 16 | 19 | n.d. |
| 17 | >10.000 | n.d. |
| 18 | 1,3 | 26,3 |

| Composto n. | IC50 (nM) | |
|---------------|-----------|-----------|
| | Btk | Btk pY223 |
| 19 | 5.300 | n.d. |
| 20 | 1,6 | 12,6 |
| 20a (picco 1) | 1,2 | 2,5 |
| 20b (picco 2) | 110 | n.d. |
| 21 | >10.000 | n.d. |
| 22 | 2,7 | 16,7 |
| 23 | 3.200 | n.d. |
| 24 | 39 | n.d. |
| 25 | 3.100 | n.d. |
| 26 | 1700 | n.d. |
| 27 | 1 | 4,6 |
| 27a (picco 1) | 0,33 | 5,7 |
| 27b (picco 2) | 2 | 20,0 |
| 28 | 3.400 | n.d. |
| 29 | 0,48 | 18 |
| 29a (picco 1) | 0,43 | 1,6 |
| 29b (picco 2) | 1,3 | 4,1 |
| 30 | 1 | 4,0 |

| Composto n. | IC50 (nM) | |
|---------------|-----------|-----------|
| | Btk | Btk pY223 |
| 30a (picco 1) | 0,66 | 5,6 |
| 30b (picco 2) | 16 | n.d. |
| 31 | 15 | n.d. |
| 32 | 1.700 | n.d. |
| 33 | 0,9 | 2,9 |
| 33a (picco 1) | 0,6 | 5,9 |
| 33b (picco 2) | 11 | 63,3 |
| 34 | 1.900 | n.d. |
| 35 | 1,1 | 7,9 |
| 36 | >10.000 | n.d. |
| 37 | 640 | n.d. |
| 38 | 490 | n.d. |
| 39 | 1.400 | n.d. |
| 40 | 13 | n.d. |
| 41 | 180 | n.d. |
| 42 | 330 | n.d. |
| 43 | 3,0 | 75,8 |
| 44 | 220 | n.d. |

| Composto n. | IC50 (nM) | |
|-------------|-----------|-----------|
| | Btk | Btk pY223 |
| 45 | 510 | n.d. |
| 46 | 5 | 22,6 |
| 47 | 110 | n.d. |
| 48 | 150 | n.d. |
| 49 | 29 | n.d. |
| 50 | 2,7 | 8,0 |
| 51 | 310 | n.d. |
| 52 | 0,14 | <0,5 |
| 53 | 7,7 | n.d. |
| 54 | 0,19 | 6,4 |
| 55 | 82 | n.d. |
| 56 | 110 | n.d. |
| 57 | 37 | 232,9 |
| 58 | 0,43 | 4,6 |
| 59 | 43 | n.d. |
| 60 | 40 | n.d. |
| 61 | 140 | n.d. |
| 62 | 240 | n.d. |

| Composto n. | IC50 (nM) | |
|-------------|-----------|-----------|
| | Btk | Btk pY223 |
| 63 | 0,18 | 1,5 |
| 64 | 0,17 | 4,8 |
| 65 | 320 | n.d. |
| 66 | 14 | 322,2 |
| 67 | 0,32 | 2,8 |
| 68 | 190 | n.d. |
| 69 | 7,8 | 34,4 |
| 70 | 19 | n.d. |
| 71 | 55 | n.d. |
| 72 | 4,1 | 10,5 |
| 73 | >10.000 | n.d. |
| 74 | 240 | n.d. |
| 75 | 41 | 222,9 |
| 76 | 5.500 | n.d. |
| 77 | 480 | n.d. |
| 78 | 21 | 139,6 |
| 79 | 50 | n.d. |
| 80 | >10.000 | n.d. |

| Composto n. | IC50 (nM) | |
|-------------|-----------|-----------|
| | Btk | Btk pY223 |
| 81 | 5.900 | n.d. |
| 82 | 3.100 | n.d. |
| 83 | 130 | n.d. |
| 84 | 2.900 | n.d. |
| 85 | 32 | 73,2 |
| 86 | 2,2 | 4,4 |
| 87 | 2.000 | n.d. |
| 88 | 16,0 | n.d. |
| 89 | >10.000 | n.d. |
| 90 | 1.900 | n.d. |
| 91 | 1.900 | n.d. |
| 92 | 1,1 | 7,0 |
| 93 | 1.500 | n.d. |
| 94 | 1,9 | 6,7 |
| 95 | 470 | n.d. |
| 96 | 30 | n.d. |
| 97 | 1,1 | n.d. |
| 98 | 77 | n.d. |

| Composto n. | IC50 (nM) | |
|-------------|-----------|-----------|
| | Btk | Btk pY223 |
| 99 | 9,5 | 43,4 |
| 100 | 260 | n.d. |
| 101 | 550 | n.d. |
| 102 | 830 | n.d. |
| 103 | 1,1 | 14 |
| 104 | 2,6 | 20,6 |
| 105 | 18 | n.d. |
| 106 | 1,4 | 30,3 |
| 107 | 0,48 | 11,2 |
| 108 | 3,5 | 18,9 |
| 109 | 41 | n.d. |
| 110 | 3.000 | n.d. |
| 111 | 24 | n.d. |
| 112 | >10.000 | n.d. |
| 113 | 94 | n.d. |
| 114 | 6.000 | n.d. |
| 115 | 8.200 | n.d. |
| 116 | 1 | 3,2 |

| Composto n. | IC50 (nM) | |
|----------------|-----------|-----------|
| | Btk | Btk pY223 |
| 117 | 34 | n.d. |
| 118 | 410 | n.d. |
| 119 | 40 | n.d. |
| 120 | 180 | n.d. |
| 121 | 0,36 | 8,2 |
| 122 | 0,78 | 12,6 |
| 123 | 0,15 | 1,5 |
| 124 | 0,62 | 4,6 |
| 125 | 5.000 | n.d. |
| 126 | 20 | n.d. |
| 127 | 300 | n.d. |
| 128 | 930 | n.d. |
| 129 | 23 | n.d. |
| 130 | 14 | n.d. |
| 131 | 170 | n.d. |
| 132 | 1,7 | 6,2 |
| 133 | 0,53 | 1,8 |
| 133a (picco 1) | 0,23 | 2,9 |

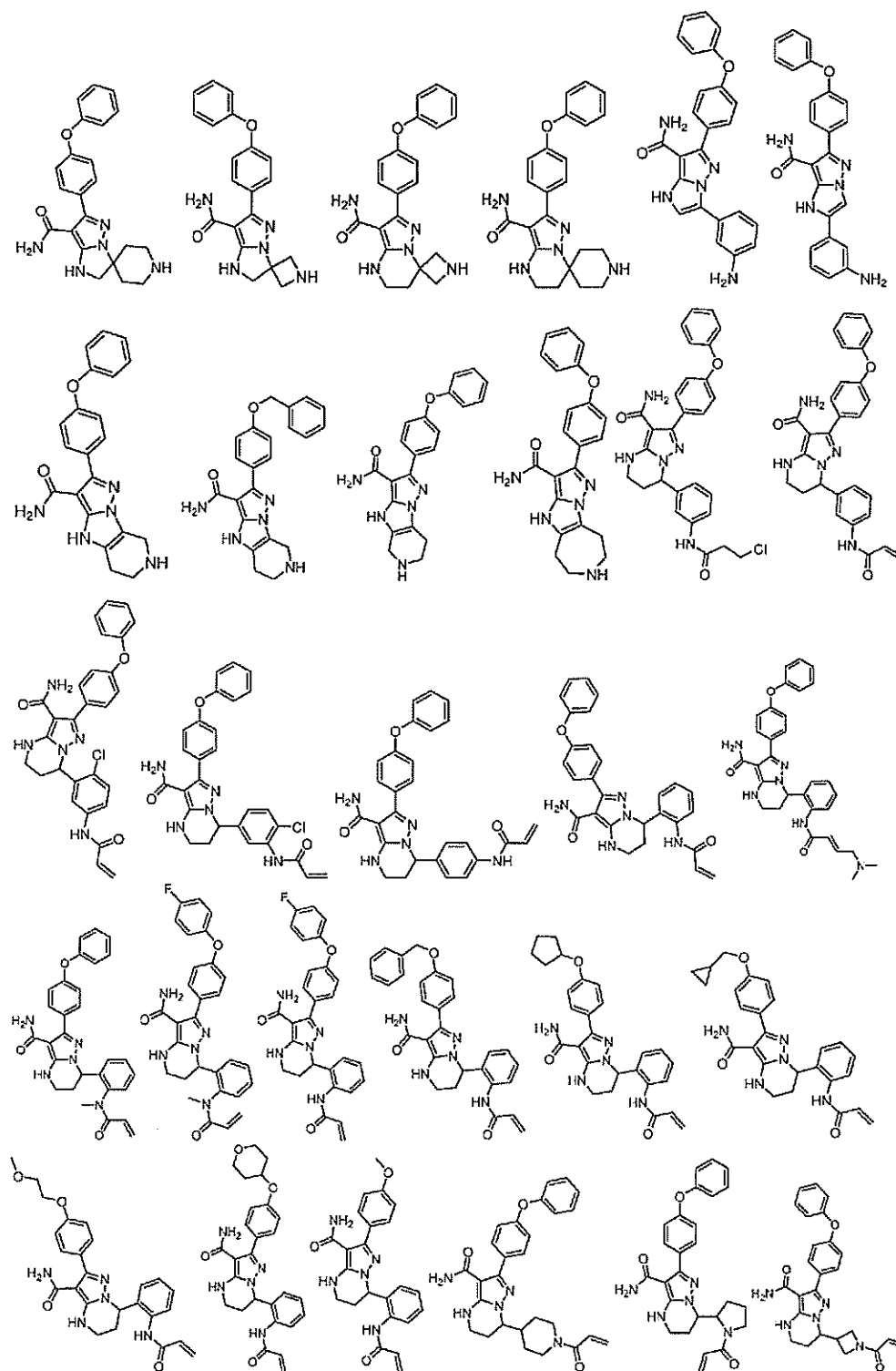
| Composto n. | IC50 (nM) | |
|----------------|-----------|-----------|
| | Btk | Btk pY223 |
| 133b (picco 2) | 16 | n.d. |
| 134 | 0,78 | 4,7 |
| 134a (picco 1) | 0,64 | 4,2 |
| 134b (picco 2) | 1500 | n.d. |
| 135 | 0,38 | 2,4 |
| 136 | 0,13 | 0,8 |
| 137 | 3,2 | 22,7 |
| 138 | 1,0 | 7,6 |
| 139 | 0,44 | 3,1 |
| 140 | 3000 | n.d. |
| 141 | 7,0 | n.d. |
| 142 | 54 | n.d. |
| 143 | 0,89 | 4,1 |
| 144 | 140 | n.d. |
| 145 | 72 | n.d. |
| 146 | 1,3 | 4,0 |
| 147 | 2,7 | n.d. |
| 148 | 5,6 | n.d. |

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n. USBM-041R

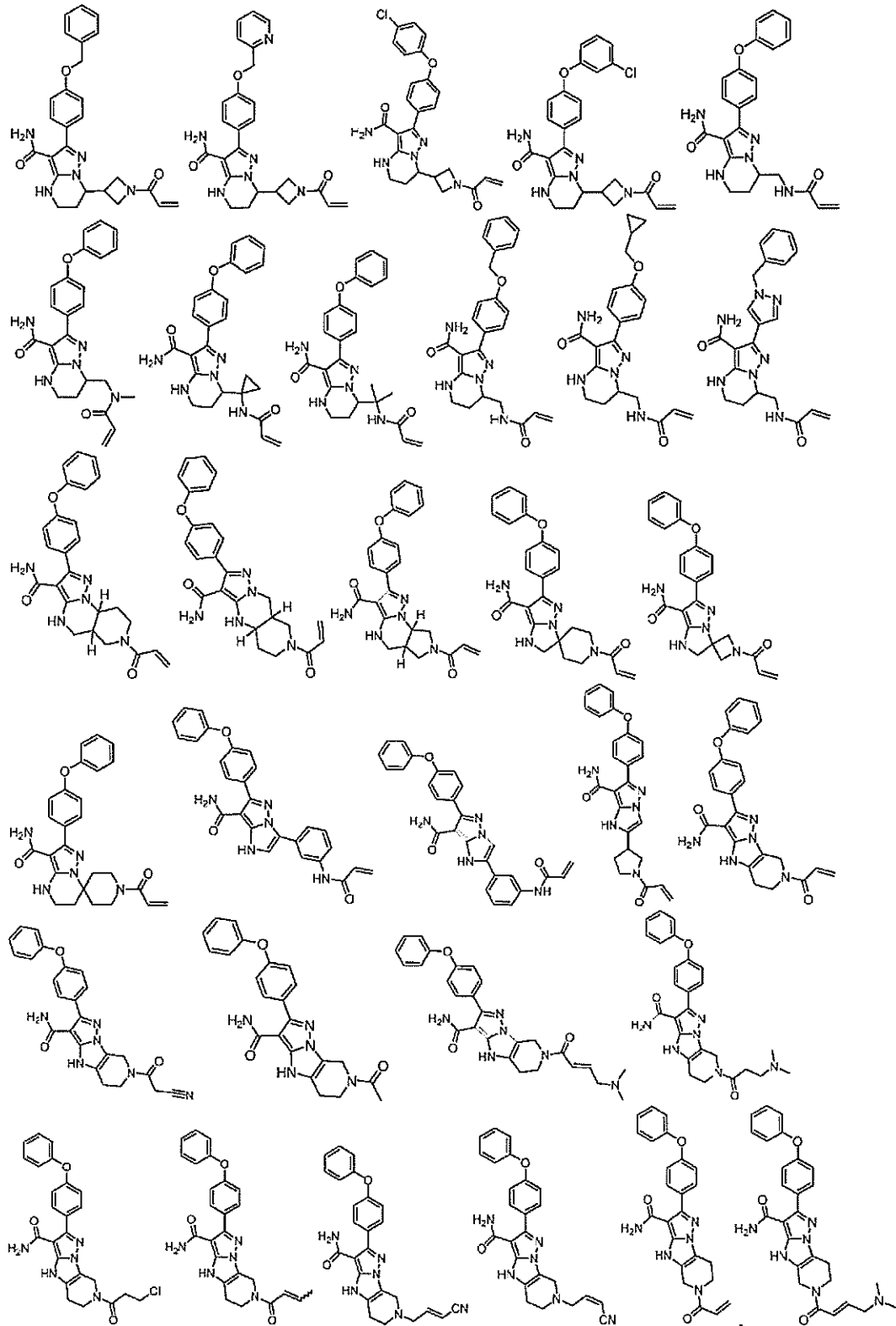
| Composto n. | IC50 (nM) | |
|-------------|-----------|-----------|
| | Btk | Btk pY223 |
| 149 | 4,2 | n.d. |
| 150 | 4,7 | n.d. |
| 151 | 1,9 | 2,5 |
| 152 | 1,2 | 1,8 |
| 153 | 6,1 | 165,2 |
| 154 | 1,2 | 1,5 |
| 155 | 0,96 | n.d. |
| 156 | 0,55 | 6,8 |
| 157 | 0,38 | 20 |
| 158 | 2,9 | n.d. |
| 159 | 1 | 4,5 |
| 160 | 0,49 | 1,3 |
| 161 | 4,2 | n.d. |
| 162 | 2,1 | 3,2 |
| 163 | 7,3 | n.d. |
| 164 | 1,6 | 3,9 |
| 165 | 1,6 | 19,1 |
| 166 | 2,7 | n.d. |

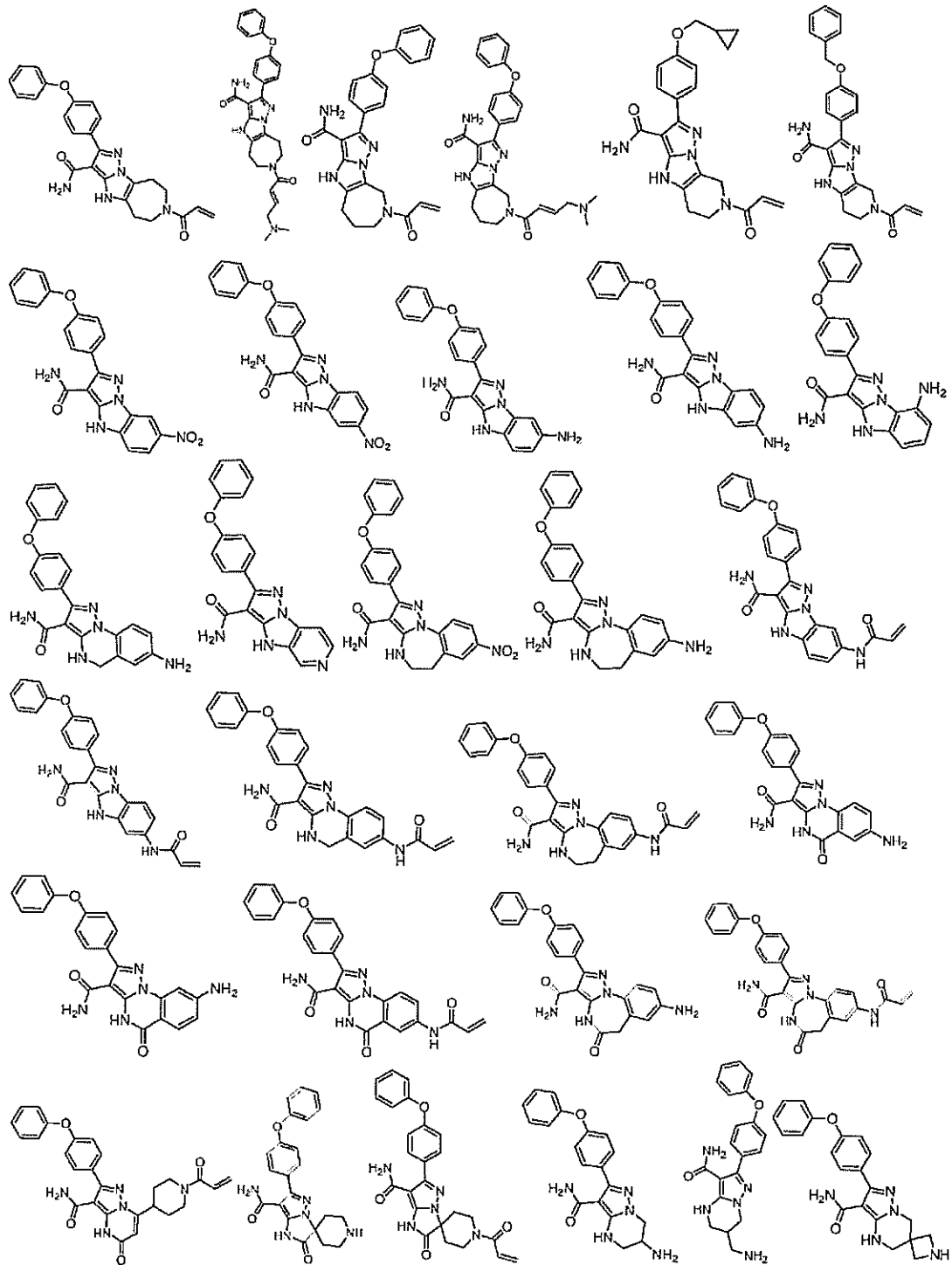
| Composto n. | IC50 (nM) | |
|-------------|-----------|-----------|
| | Btk | Btk pY223 |
| 167 | 2,4 | n.d. |
| 168 | 3,2 | n.d. |
| 169 | 0,15 | 7 |
| 170 | 3,8 | 33,7 |
| 171 | 1,4 | 10,9 |
| 172 | 1,1 | 0,8 |
| 173 | 0,81 | 2,1 |
| 174 | 4,8 | n.d. |
| 175 | 1,2 | 17,6 |
| 176 | 3 | 15,1 |
| 177 | 5,7 | 3,9 |
| 178 | 46 | >1000 |
| 179 | 48 | n.d. |
| 180 | 87 | n.d. |
| 181 | 25 | n.d. |
| 182 | 124 | n.d. |
| 183 | 1,2 | 2,9 |
| 184 | 4,7 | 6,7 |

| Composto n. | IC50 (nM) | |
|--------------------|-----------|-----------|
| | Btk | Btk pY223 |
| 185 | 4,3 | 4,4 |
| 186 | 1,1 | 10,3 |
| 187 | 2,1 | 7,3 |
| 188 | 1,1 | 8,5 |
| 189 | 42 | n.d. |
| 190 | 38 | n.d. |
| 191 | 0,67 | n.d. |
| 192 | 0,91 | n.d. |
| 193 | 3,9 | n.d. |
| 194 | 45 | n.d. |
| 195 | 8,0 | n.d. |
| 196 | 1,1 | 2,0 |
| n.d.: Nessun dato. | | |

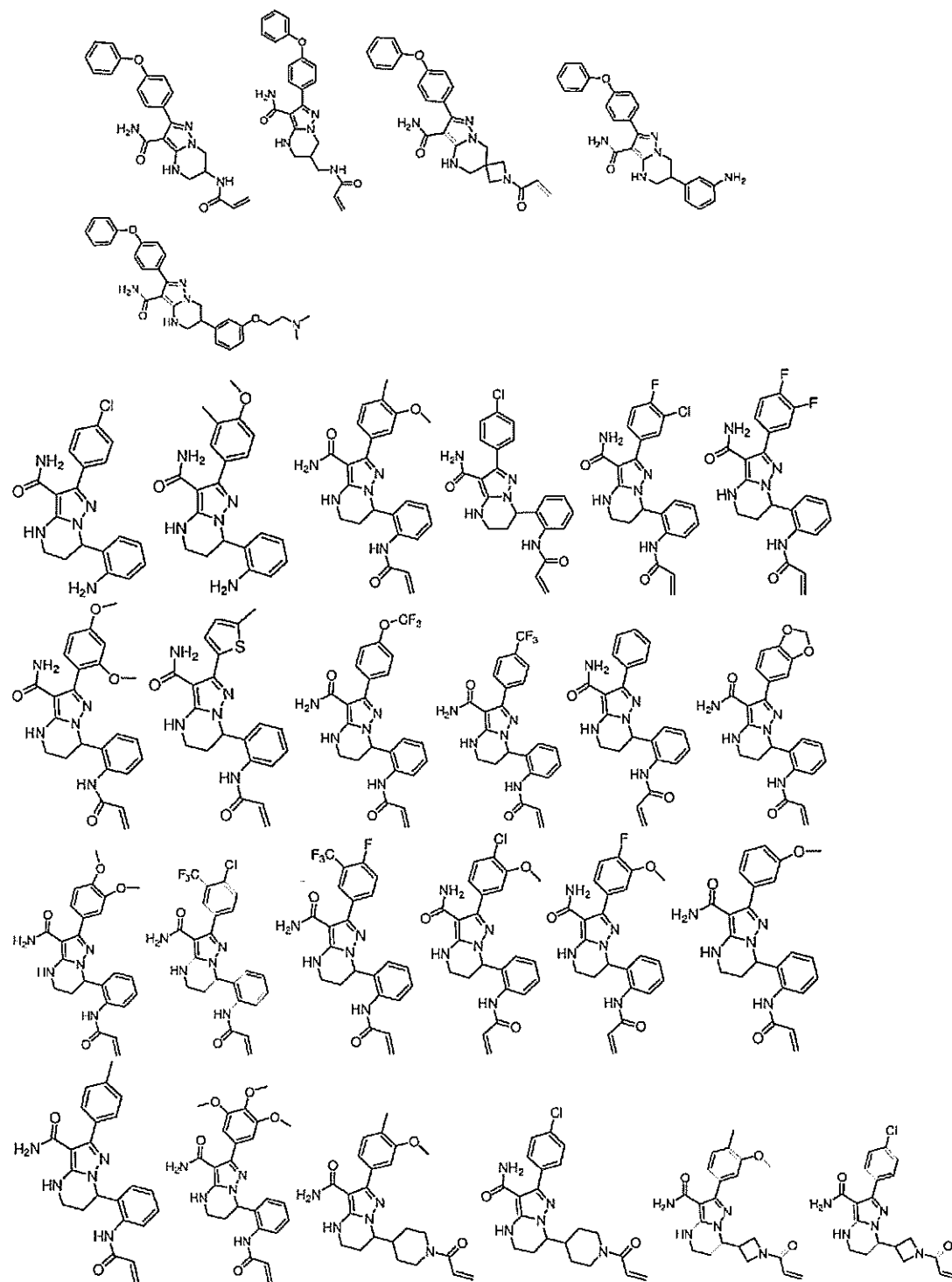


Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P. n. 2 USBM-041R

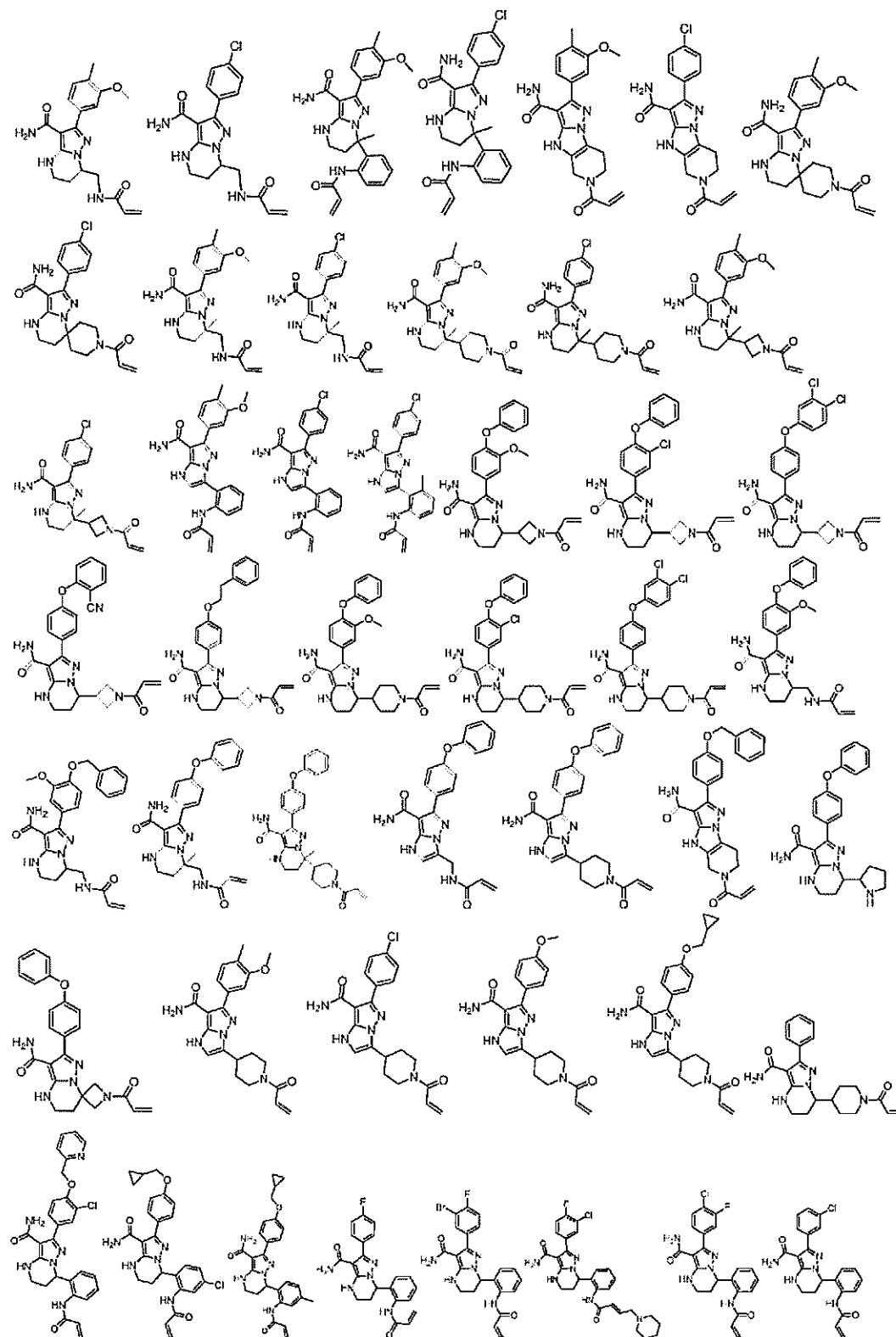




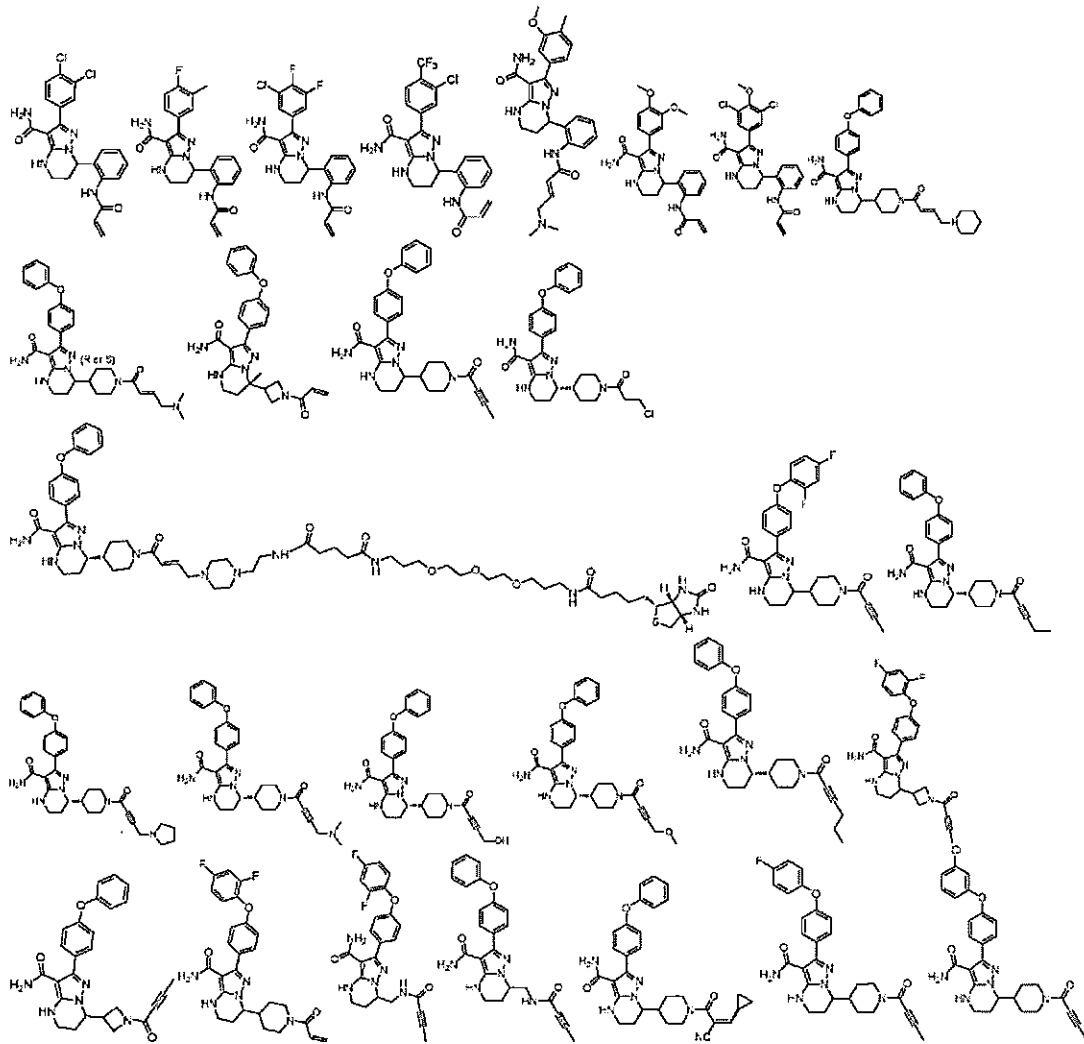
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.A. n° USBM-04TR



Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R



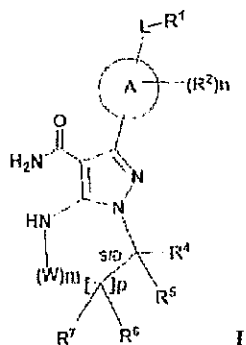
Ines Sangiacomo
Consulente in P.A. n° USBM-041R



Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° 215BM-041R

RIVENDICAZIONI

1. Composto di formula:



suoi stereoisomeri e suoi sali farmaceuticamente
5 accettabili, in cui:

A è un anello aromatico a 5 o 6 membri comprendente 0-
3 eteroatomi di N, S o O;

ciascun W è indipendentemente $-(CH_2)-$ o $-C(O)-$;

L è un legame, CH_2 , NR^{12} , O o S;

10 S/D è un legame singolo o doppio e quando è un legame
doppio, R^5 e R^7 sono assenti;

m è 0 o un numero intero tra 1-4;

n è 0 o un numero intero tra 1-4, in cui quando n è
maggiore di 1, ciascun R^2 può essere diverso;

15 p è 0 o un numero intero tra 1-2, in cui quando p è 0,
m è diverso da zero e quando p è maggiore di 1,
ciascun R^6 e ciascun R^7 può essere diverso;

R^1 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 sono ciascuno indipendentemente H,
alogeno, eteroalchile, alchile, alchenile,

20 cicloalchile, arile, eterociclile saturo o insaturo,
eteroarile, alchinile, $-CN$, $-NR^{13}R^{14}$, $-OR^{13}$, $-COR^{13}$, -

Ingeg. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° 1/5BM-041R

CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴ -C(=NR¹³)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹³COR¹⁴, -
NR¹³CONR¹⁴R¹⁵, -NR¹³CO₂R¹⁴, -SO₂R¹³, -NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵ o -
NR¹³SO₂R¹⁴, in cui l'alchile, alchenile, alchinile,
cicloalchile, eteroarile, arile e eterocicliche saturo
5 o insaturo sono opzionalmente sostituiti con almeno un
sostituente R¹⁶, in cui (R⁴ e R⁵), o (R⁴ e R⁶), o (R⁶ e
R⁷), o (R⁶ e R⁶ quando p è 2), insieme agli atomi a cui
sono attaccati, possono formare un anello scelto tra
anelli cicloalchile, eterociclo saturo o insaturo,
10 arile ed eteroarile opzionalmente sostituiti con
almeno un sostituente R¹⁶;
R² è alogeno, alchile, -S-alchile, -CN, -NR¹³R¹⁴, -OR¹³,
-COR¹³, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, -C(=NR¹³)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹³COR¹⁴,
-NR¹³CONR¹⁴R¹⁵, -NR¹³CO₂R¹⁴, -SO₂R¹³, -NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵ o -
15 NR¹³SO₂R¹⁴;
R¹² è H o alchile inferiore;
R¹³, R¹⁴ e R¹⁵ sono, ciascuno indipendentemente, H,
eteroalchile, alchile, alchenile, alchinile,
cicloalchile, eterocicliche saturo o insaturo, arile o
20 eteroarile; in cui (R¹³ e R¹⁴ e/o (R¹⁴ e R¹⁵) insieme
all'uno o più atomi a cui sono attaccati possono
ciascuno formare un anello scelto tra anelli
cicloalchile, eterociclo saturo o insaturo, arile ed
eteroarile opzionalmente sostituito con almeno un
25 sostituente R¹⁶;

R¹⁶ è alogeno, alchile sostituito o non sostituito, alchenile sostituito o non sostituito, alchinile sostituito o non sostituito, cicloalchile sostituito o non sostituito, arile sostituito o non sostituito, eteroarile sostituito o non sostituito, eterociclile sostituito o non sostituito, osso, -CN, -OR', -NR'R", -COR', -CO₂R', -CONR'R", -C(=NR')NR''R"', -NR'COR", -NR'CONR'R", -NR'CO₂R", -SO₂R', -SO₂arile, -NR'SO₂NR''R"' o -NR'SO₂R", in cui R', R" e R"' sono indipendentemente idrogeno, alogeno, alchile sostituito o non sostituito, alchenile sostituito o non sostituito, alchinile sostituito o non sostituito, cicloalchile sostituito o non sostituito, arile sostituito o non sostituito, eteroarile sostituito o non sostituito, eterociclile sostituito o non sostituito, in cui (R e R") e/o (R e R''') insieme agli atomi a cui sono attaccati possono formare un anello scelto tra anelli cicloalchile, eterociclo sostituito o non sostituito, arile ed eteroarile.

2. Il composto secondo la rivendicazione 1, comprendente una o più forme di realizzazione:

- (a) S/D è un legame doppio e R⁵ e R⁷ sono assenti;
- (b) R¹ è H, alogeno, alcossi, eteroalchile, alchile, alchenile, cicloalchile, arile, eterociclile saturo o insaturo, eteroarile, in cui l'alchile, alchenile,

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

alchinile, cicloalchile, eteroarile, arile ed eterocicliche saturo o insaturo sono opzionalmente sostituiti con almeno un sostituyente R^{16} ;

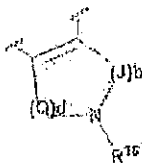
(c) p è 1 e m è 0, 1 o 2;

5 (d) A è fenile;

(e) ciascun R^2 è indipendentemente alogeno, alchile inferiore o alcossi inferiore;

(f) R^4 e R^6 , insieme agli atomi a cui sono attaccati, formano un anello scelto tra anelli cicloalchile, eterociclo saturo o insaturo, arile ed eteroarile opzionalmente sostituito con almeno un sostituyente R^{16} ;

(g) R^4 e R^6 , insieme agli atomi a cui sono attaccati, formano un anello di formula:



15

in cui:

Q è $-CH_2-$; J è $-CH_2-$; e d e b sono, ciascuno indipendentemente, 0 o un numero intero tra 1-4;

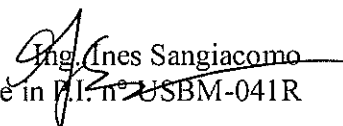
(h) S/D è un legame singolo; e/o

20 (i) p è 0 e R^6 e R^7 sono assenti.

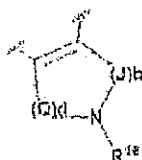
3. Il composto secondo la rivendicazione 1, in cui:

(i) S/D è un legame doppio e R^5 e R^7 sono assenti; R^1 è H, alogeno, alcossi, eteroalchile, alchile,

alchenile, cicloalchile, arile, eterocicliche saturo o
insaturo, eteroarile, in cui l'alchile, alchenile,
alchinile, cicloalchile, eteroarile, arile ed
eterocicliche saturo o insaturo sono opzionalmente
5 sostituiti con almeno un sostituyente R^{16} ; e R^{16} è
alogeno, alchile inferiore o alcossi inferiore;
(ii) S/D è un legame doppio e R^5 e R^7 sono assenti; p
è 1 e m è 0 o 1;
(iii) S/D è un legame doppio e R^5 e R^7 sono assenti;
10 p è 1 e m è 0, 1 o 2; A è fenile; e ciascun R^2 è
indipendentemente alogeno, alchile inferiore o
alcossi inferiore; oppure
(iv) S/D è un legame doppio e R^5 e R^7 sono assenti; e
 R^4 e R^6 insieme agli atomi a cui sono attaccati,
15 formano un anello scelto tra anelli cicloalchile,
eterociclo saturo o insaturo, arile ed eteroarile
opzionalmente sostituito con almeno un sostituyente
 R^{16} ; oppure
(v) S/D è un legame doppio e R^5 e R^7 sono assenti; R^4
20 e R^6 insieme agli atomi a cui sono attaccati, formano
un anello scelto tra anelli cicloalchile, eterociclo
saturo o insaturo, arile ed eteroarile opzionalmente
sostituito con almeno un sostituyente R^{16} ; A è fenile;
e ciascun R^2 è indipendentemente alogeno, alchile
25 inferiore o alcossi inferiore; oppure

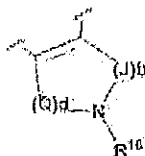

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

(vi) S/D è un legame doppio e R^5 e R^7 sono assenti; R^4 e R^6 insieme agli atomi a cui sono attaccati, formano un anello scelto tra anelli cicloalchile, eterociclo saturo o insaturo, arile ed eteroarile opzionalmente
5 sostituito con almeno un sostituyente R^{16} ; p è 1 e m è 0, 1 o 2; A è fenile; ciascun R^2 è indipendentemente alogeno, alchile inferiore o alcossi inferiore; e l'anello R^4-R^6 è di formula:



10 in cui Q è $-CH_2-$; J è $-CH_2-$; e d e b sono, ciascuno indipendentemente, 0 o un numero intero tra 1-4; oppure

(vii) S/D è un legame doppio e R^5 e R^7 sono assenti; R^4 e R^6 insieme agli atomi a cui sono attaccati,
15 formano un anello scelto tra anelli cicloalchile, eterociclo saturo o insaturo, arile ed eteroarile opzionalmente sostituito con almeno un sostituyente R^{16} ; p è 1 e m è 0, 1 o 2; A è fenile; ciascun R^2 è indipendentemente alogeno, alchile inferiore o
20 alcossi inferiore; e l'anello R^4-R^6 è di formula:



in cui Q è $-CH_2-$; J è $-CH_2-$; e d e b sono, ciascuno

Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

indipendentemente, 0 o un numero intero tra 1-4; e R^1
è H, alogeno, alcossi, eteroalchile, alchile,
alchenile, cicloalchile, arile, eterociclile saturo o
insaturo, eteroarile, in cui l'alchile, alchenile,
5 alchinile, cicloalchile, eteroarile, arile ed
eterociclile saturo o insaturo sono opzionalmente
sostituiti con almeno un sostituente R^{16} ; oppure
(viii) S/D è un legame singolo; p è 1 e m è 0, 1 o 2;
A è fenile; ciascun R^2 è indipendentemente alogeno,
10 alchile inferiore o alcossi inferiore; oppure
(ix) S/D è un legame singolo; p è 1 e m è 0, 1 o 2; A
è fenile; ciascun R^2 è indipendentemente alogeno,
alchile inferiore o alcossi inferiore e R^1 è H,
alogeno, alcossi, eteroalchile, alchile, alchenile,
15 cicloalchile, arile, eterociclile saturo o insaturo,
eteroarile, in cui l'alchile, alchenile, alchinile,
cicloalchile, eteroarile, arile ed eterociclile
saturo o insaturo sono opzionalmente sostituiti con
almeno un sostituente R_{16} ; e R^{16} è alogeno, alchile
20 inferiore o alcossi inferiore; oppure
(x) S/D è un legame singolo; p è 0 e R^6 e R^7 sono
assenti; A è fenile; e ciascun R^2 è indipendentemente
alogeno, alchile inferiore o alcossi inferiore;
oppure
25 (xi) S/D è un legame singolo; p è 0 e R^6 e R^7 sono

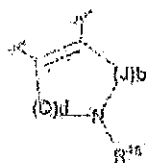
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. ~~2~~ USBM-041R

assenti; A è fenile; e ciascun R^2 è indipendentemente alogeno, alchile inferiore o alcossi inferiore e R^1 è H, alogeno, alcossi, eteroalchile, alchile, alchenile, cicloalchile, arile, eterociclicile saturo o insaturo, eteroarile, in cui l'alchile, alchenile, alchinile, cicloalchile, eteroarile, arile ed eterociclicile saturo o insaturo sono opzionalmente sostituiti con almeno un sostituyente R^{16} .

4. Il composto secondo la rivendicazione 1, in cui:

10 S/D è un legame doppio e R^5 e R^7 sono assenti; p è 1 e m è 0, 1 o 2; A è fenile;

S/D è un legame doppio e R^5 e R^7 sono assenti; p è 1 e m è 0, 1 o 2; A è fenile; e R^4 e R^6 insieme all'atomo a cui sono attaccati formano un anello di formula:



15 in cui Q è $-CH_2-$; J è $-CH_2-$; e d e b sono, ciascuno indipendentemente, 0 o un numero intero tra 1-4;

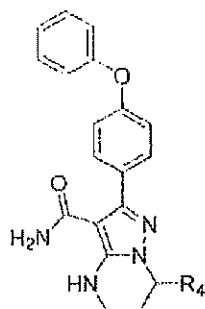
S/D è un legame singolo; p è 1 e m è 0, 1 o 2; A è fenile; oppure

20 S/D è un legame singolo; p è 0 e R^6 e R^7 sono assenti; A è fenile.

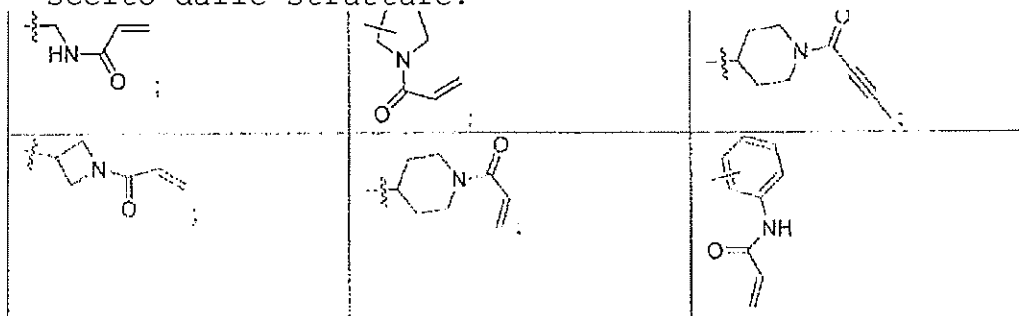
5. Il composto secondo la rivendicazione 1, in cui:

A è fenile; W è $-(CH_2)-$; L è 0; S/D è un legame

singolo; m è 1; n è 0; p è 1; R¹ è fenile; R² è assente; R⁵ è H; e R⁶ e R⁷ sono H; dando la struttura di combinazione:

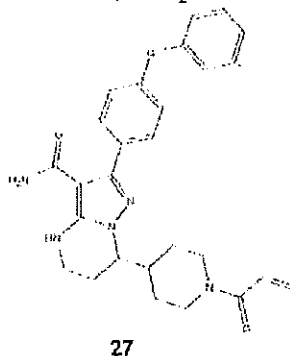


- 5 6. Il composto secondo la rivendicazione 5, in cui R⁴ è alchile C1-C8 contenente N, cicloalchile C3-C8 contenente N e fenile, ciascuno opzionalmente sostituito.
7. Il composto secondo la rivendicazione 5, in cui R⁴ è metilammina, anilina, azetidina, pirrolidina, piperidina, azacicloeptenile, ciascuno N-sostituito con una frazione scelta tra benzile, acile, acrilioile, acrilioile sostituito, propiolile e propiolile sostituito.
- 15 8. Il composto secondo la rivendicazione 5, in cui R⁴ è scelto dalle strutture:

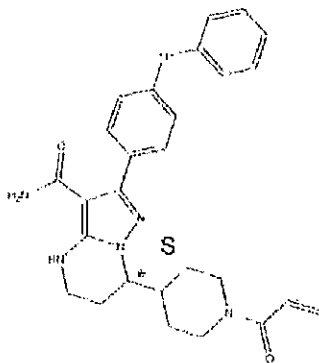


Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° 058M 041R

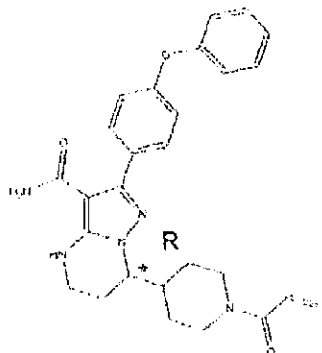
9. Il composto secondo la rivendicazione 5, in cui R⁴ è 1-acriloilpiperidin-4-ile (composto 27), di formula:



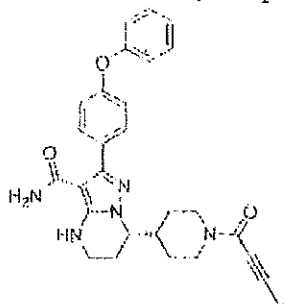
10. Il composto secondo la rivendicazione 5, in cui R⁴ è 1-acriloilpiperidin-4-ile (composto 27), stereoisomero enantiomerico S di struttura:



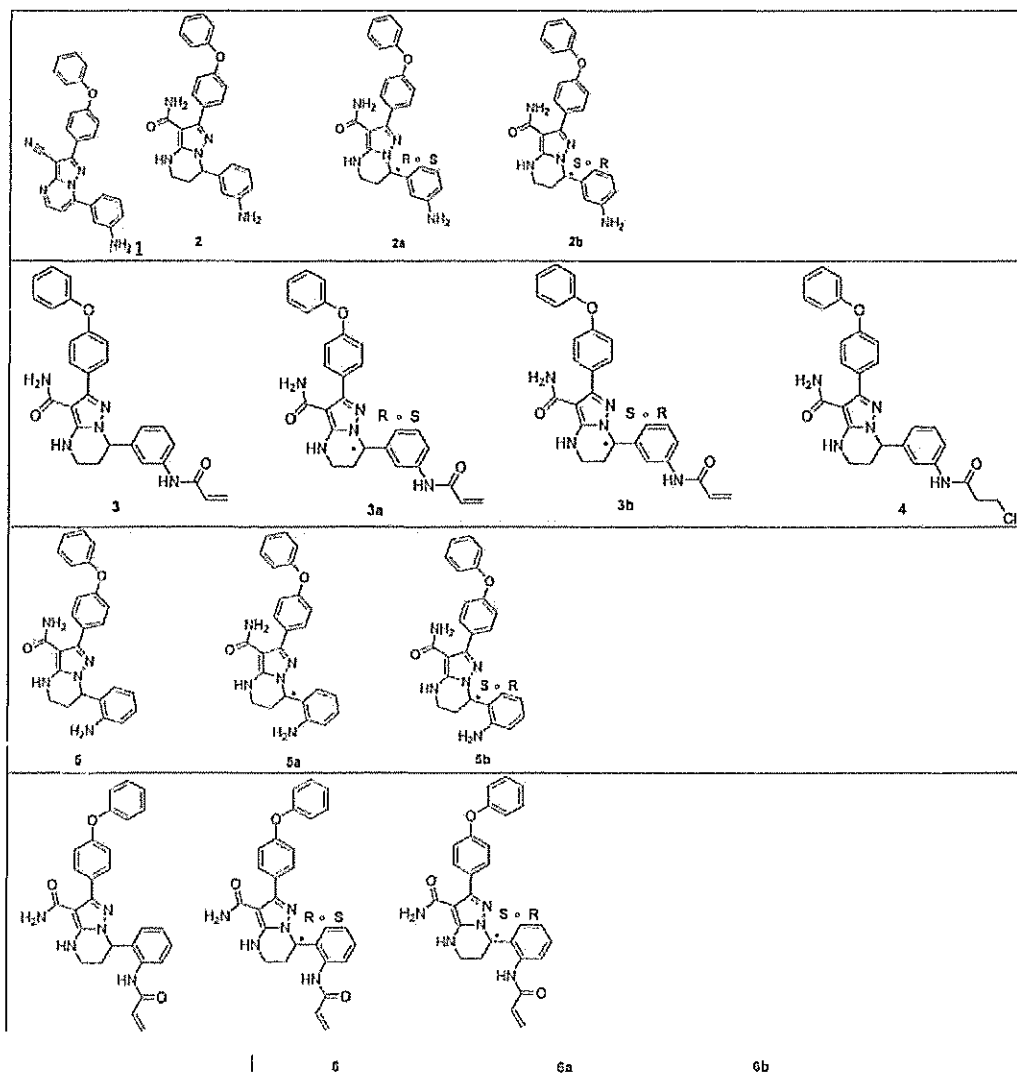
11. Il composto secondo la rivendicazione 5, in cui R⁴ è 1-acriloilpiperidin-4-ile (composto 27), stereoisomero enantiomerico R di struttura:

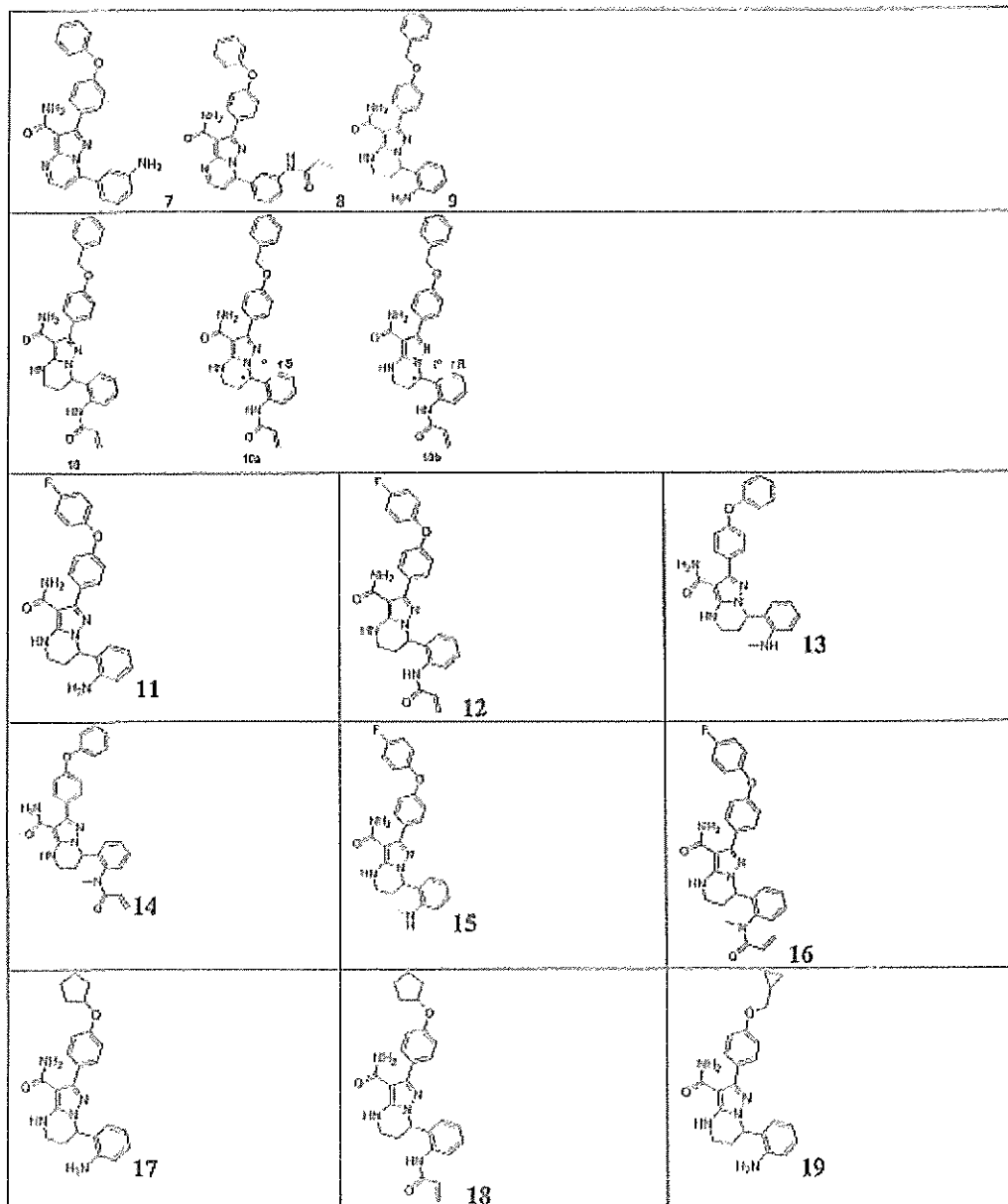


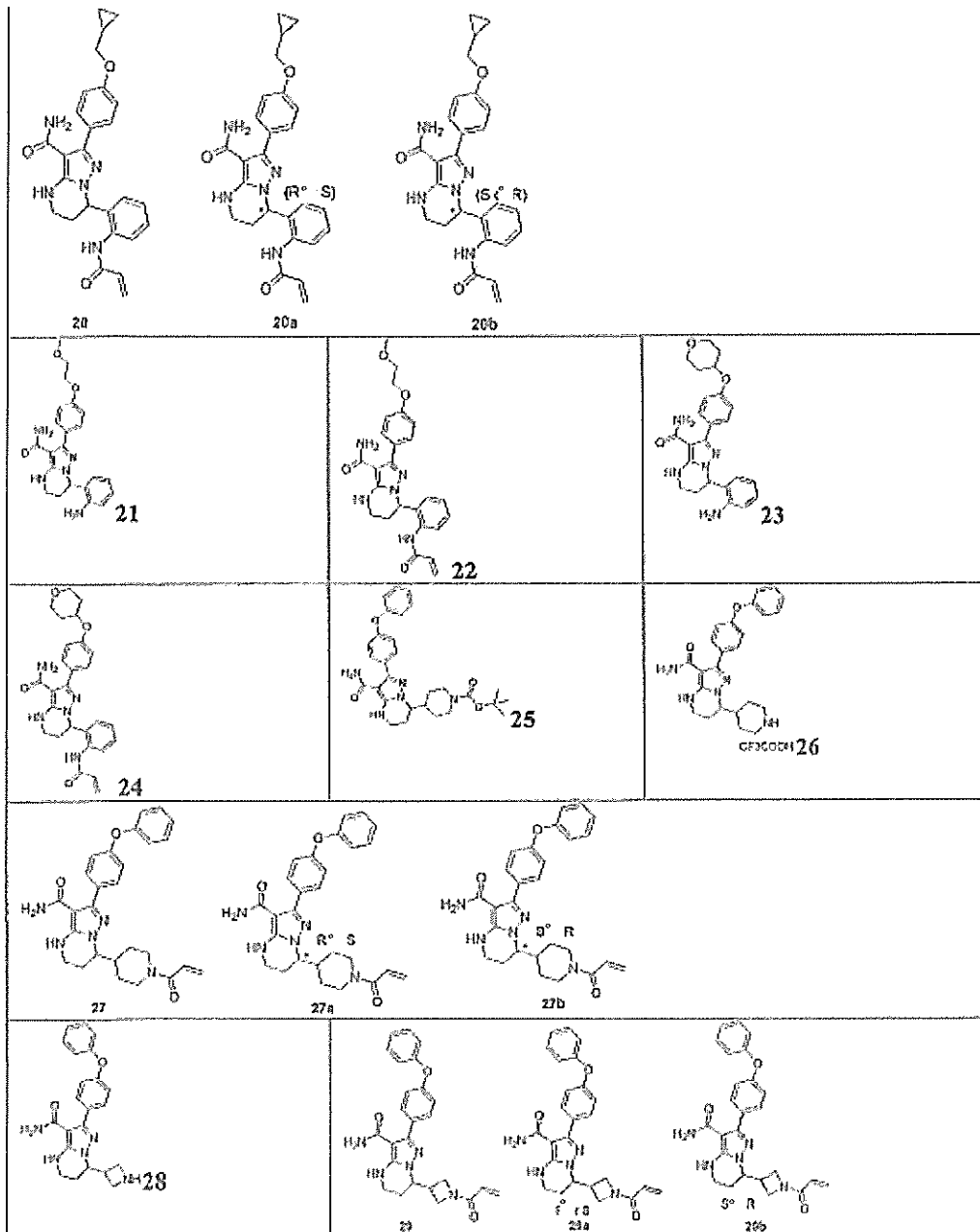
12. Il composto secondo la rivendicazione 5, in cui R4 è 1-(but-2-inoil)piperidin-4-ile (composto 176):

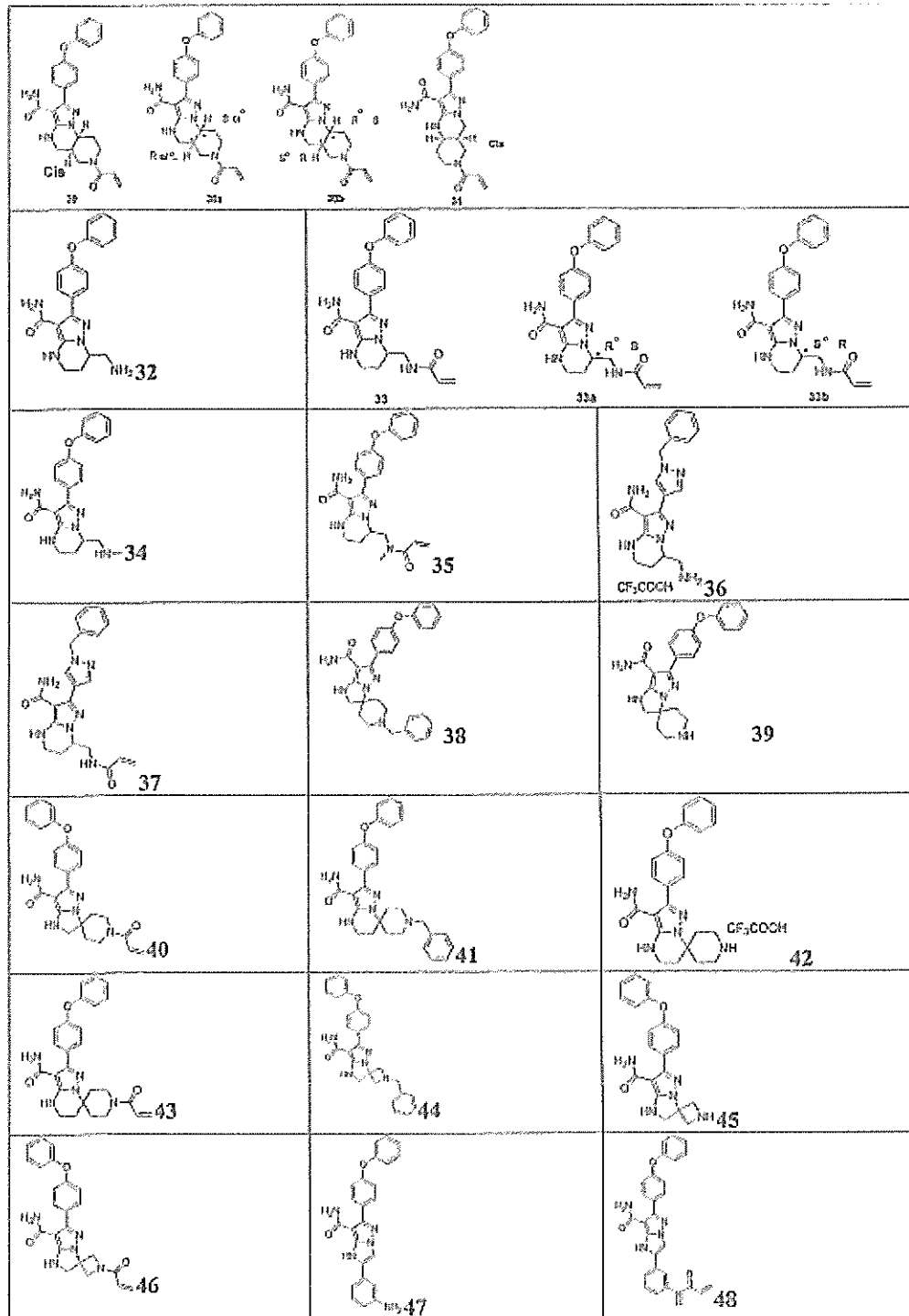


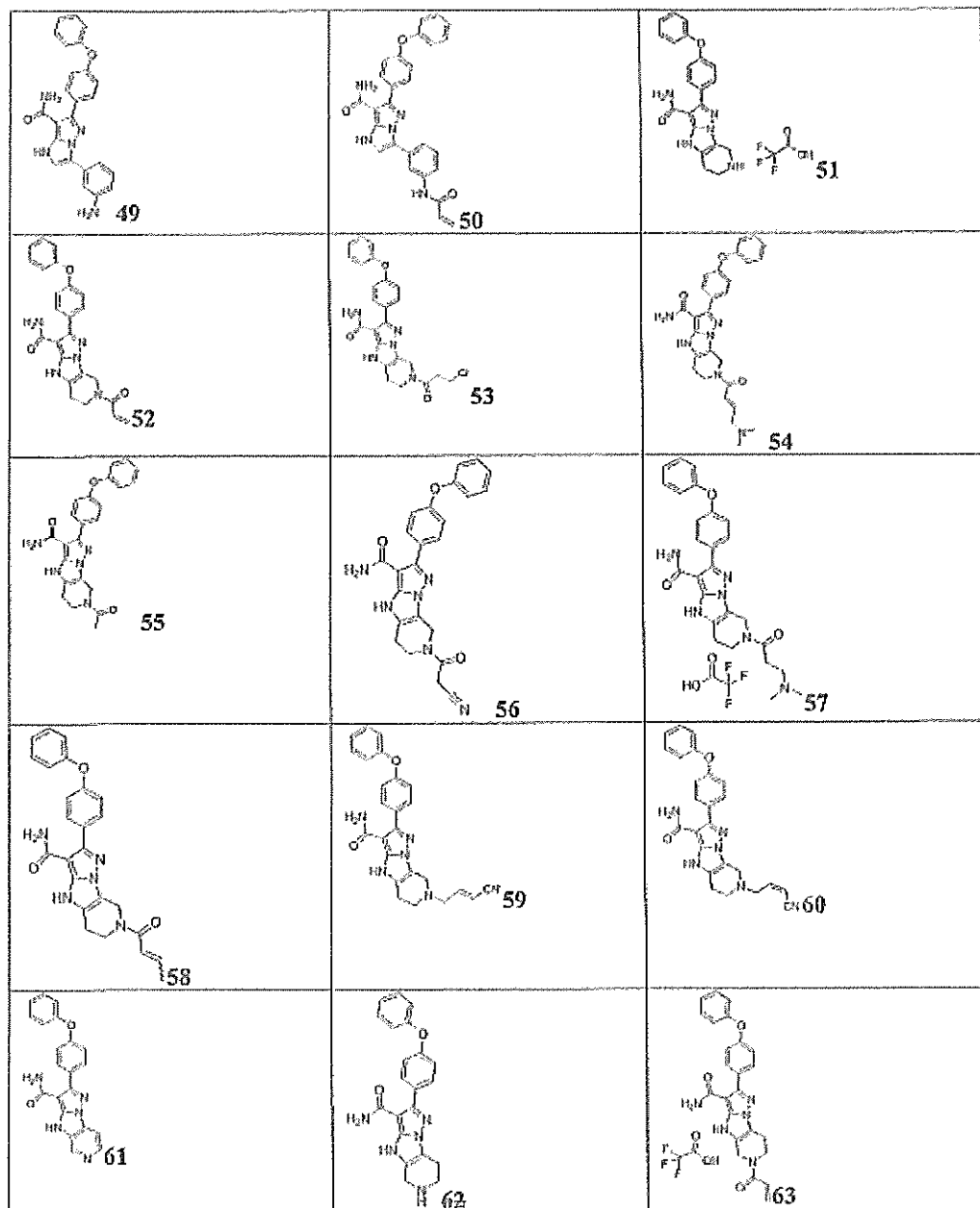
13. Composto secondo la rivendicazione 1, scelto dal gruppo
5 costituito da, loro stereoisomeri e loro sali
farmaceuticamente accettabili:

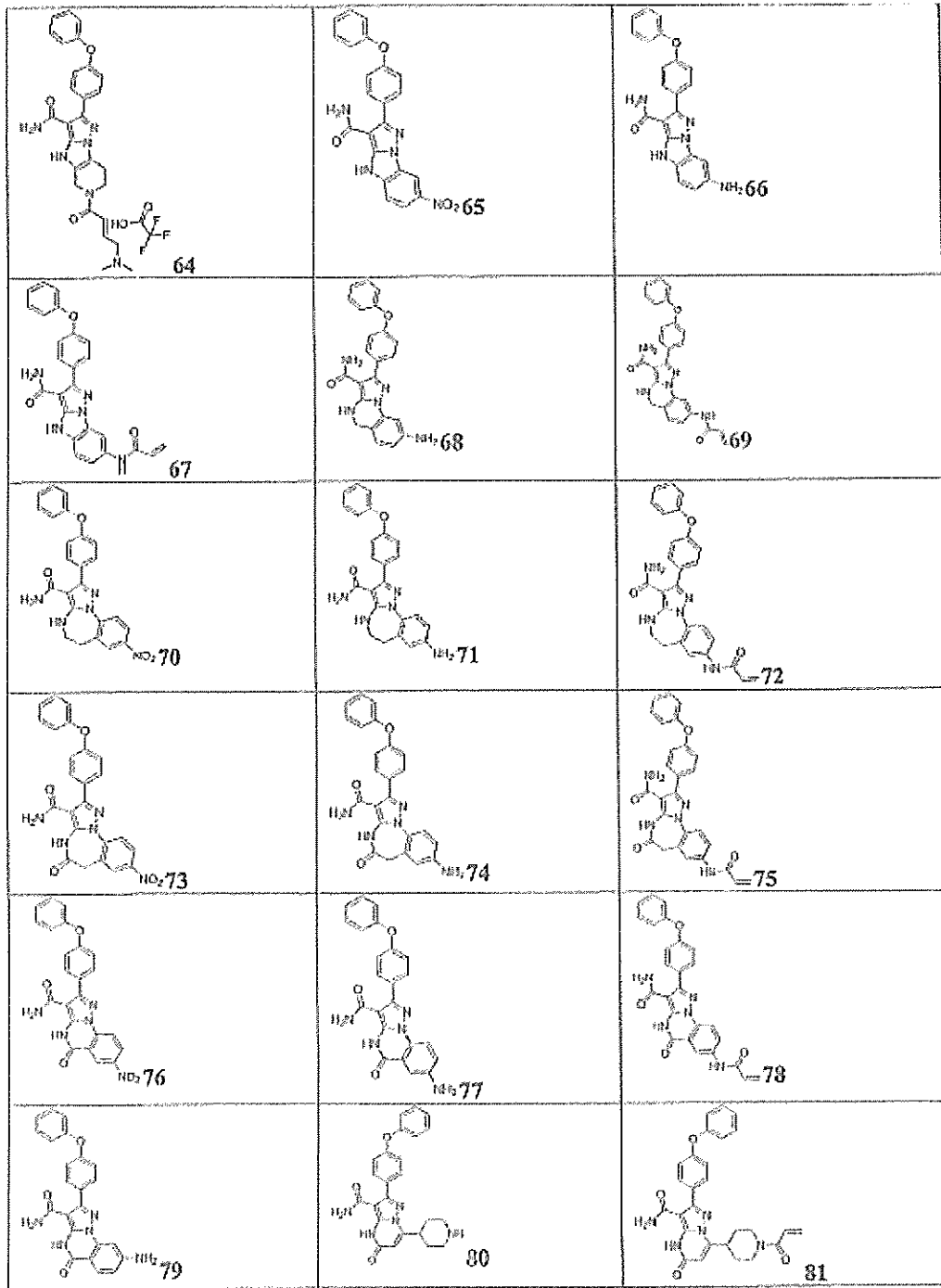


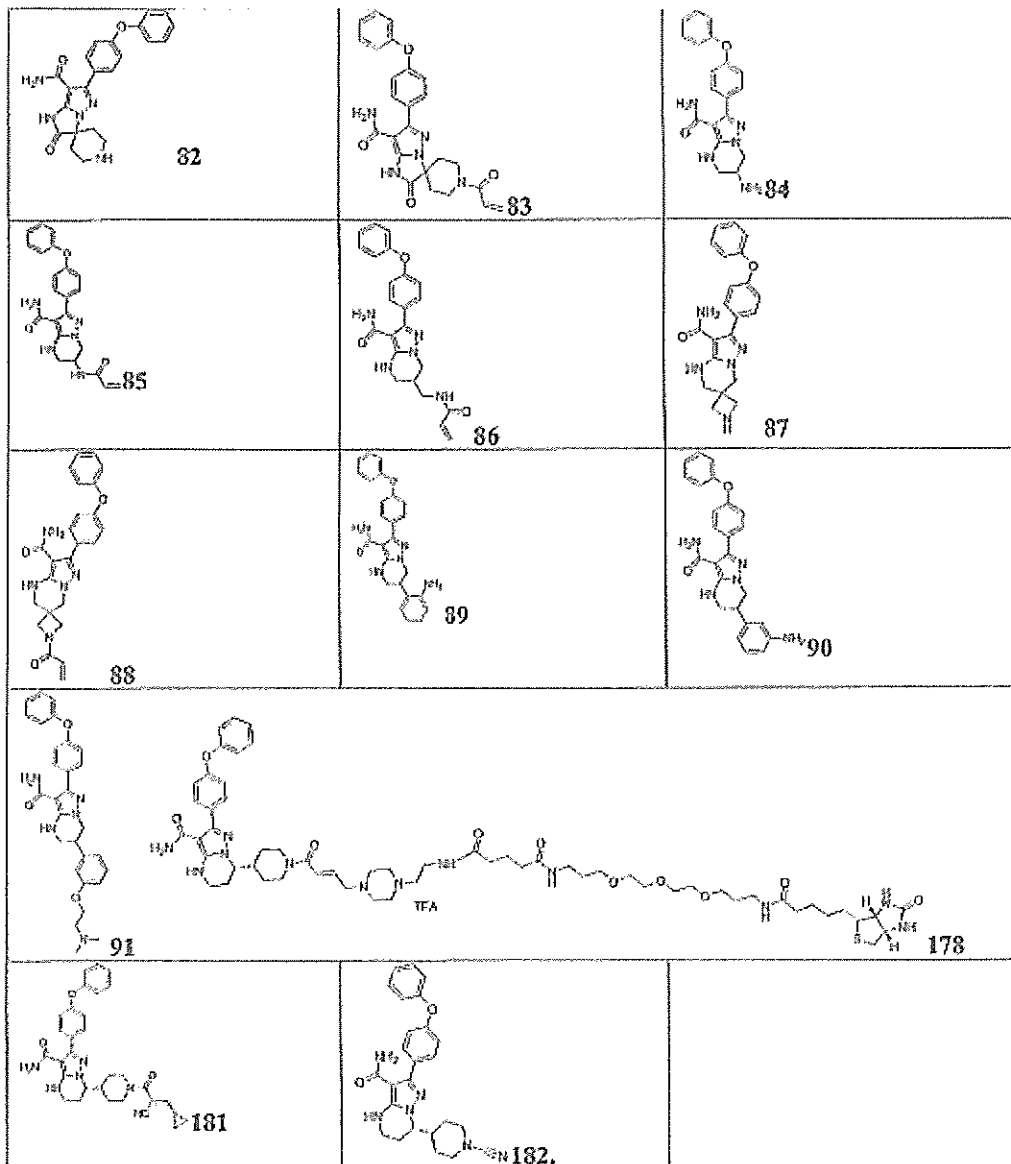






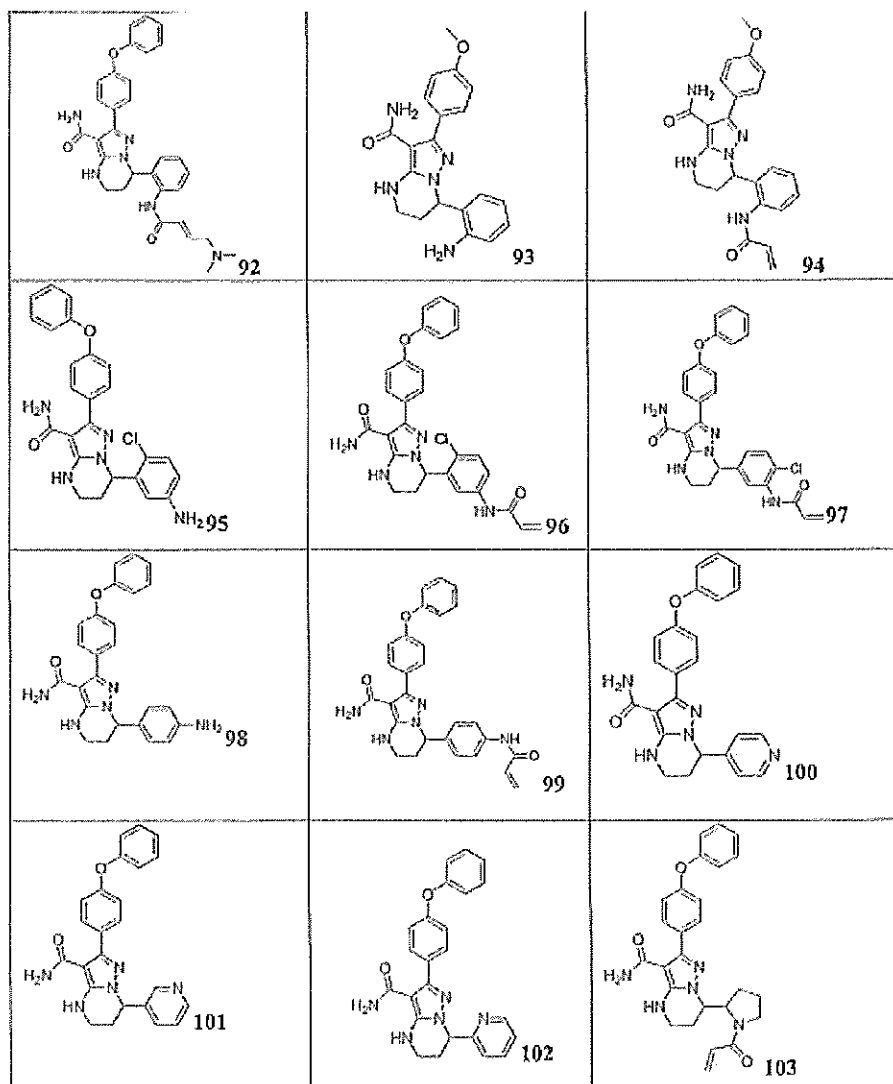


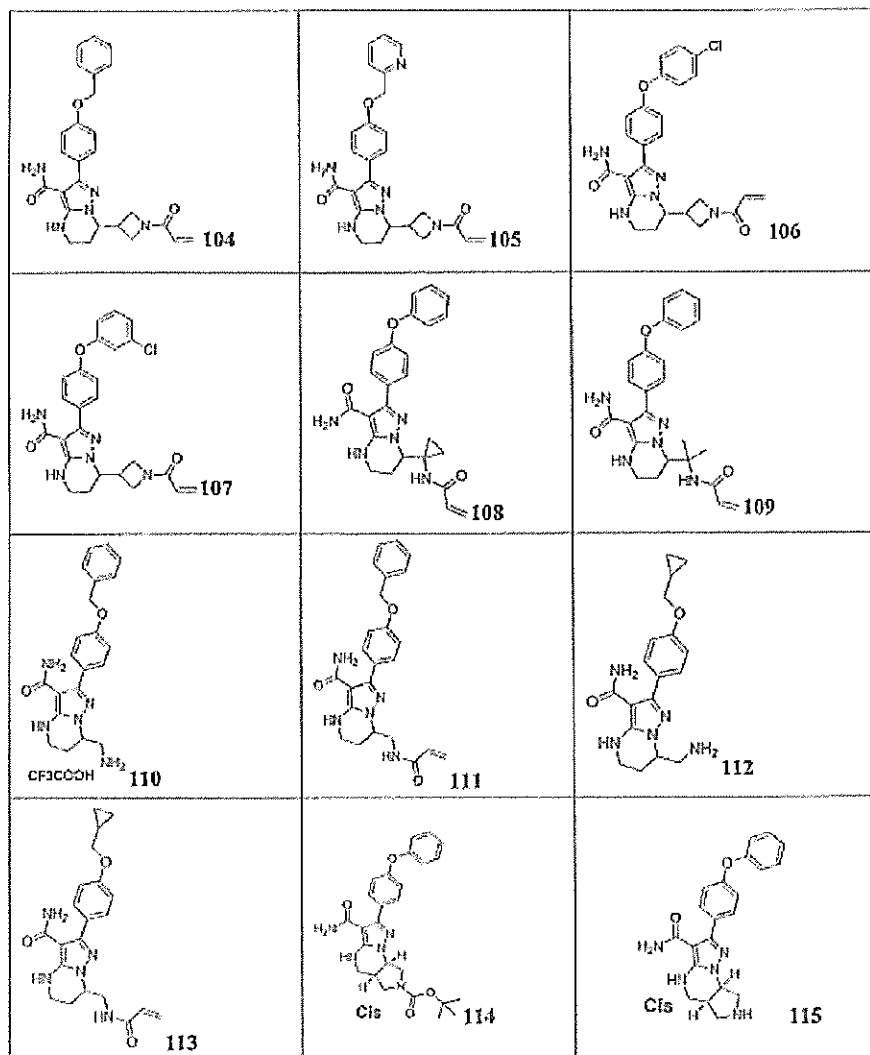


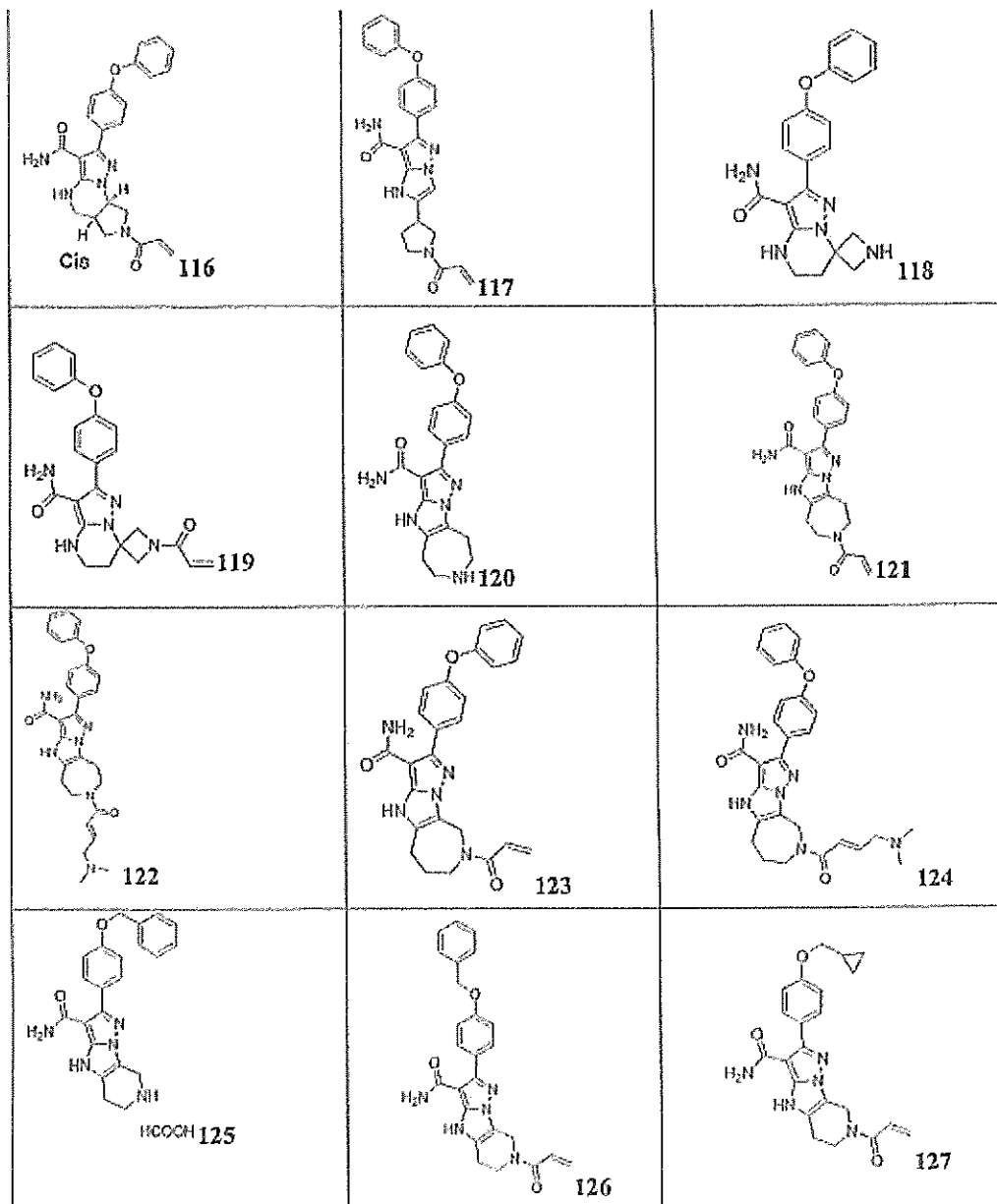


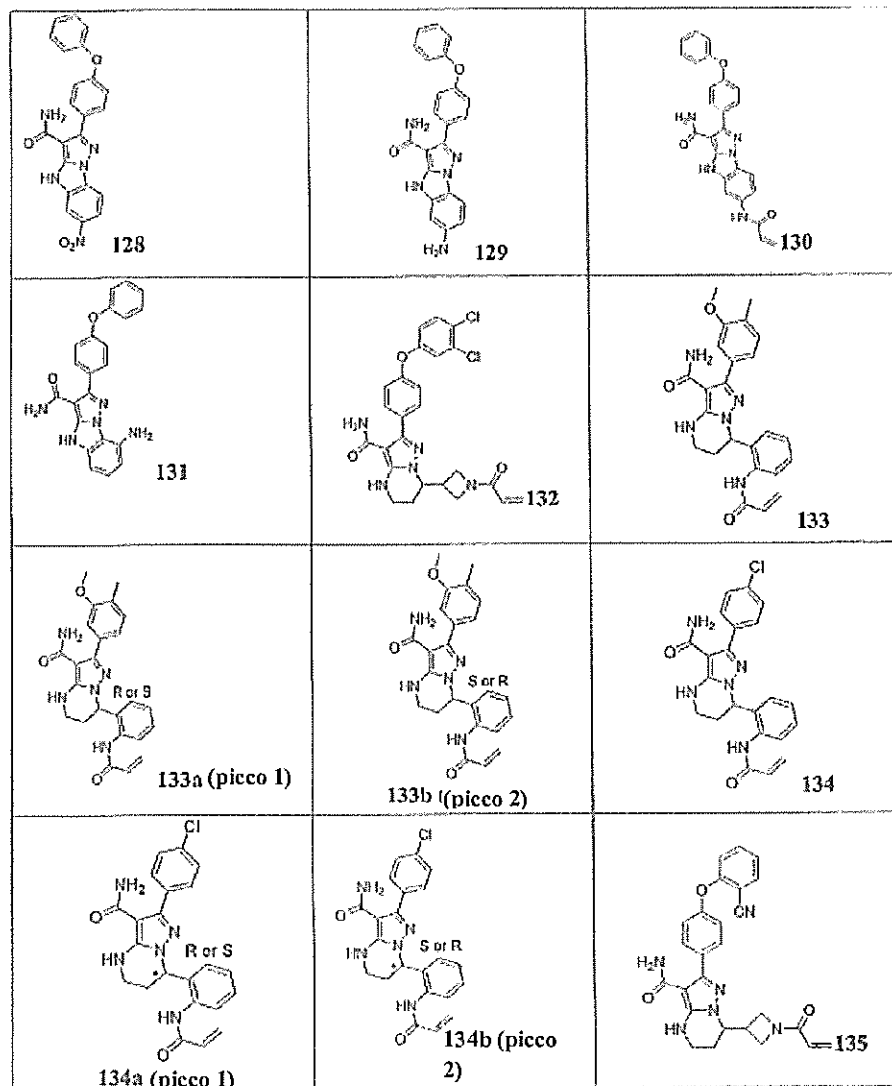
14. Composto secondo la rivendicazione 1, scelto dal gruppo costituito da, loro stereoisomeri e loro sali farmaceuticamente accettabili:

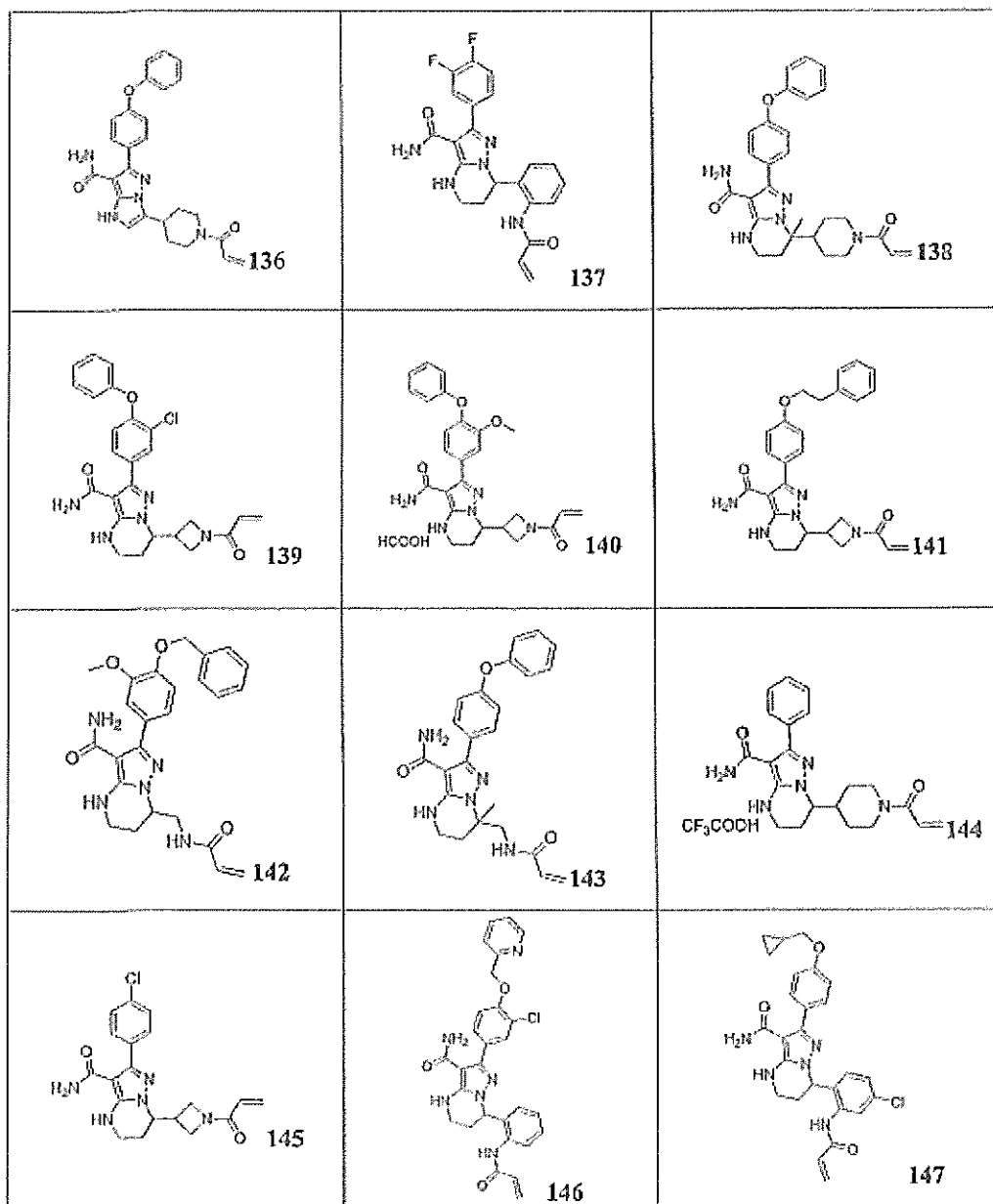
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente (in P.I. n° USBM 041R)

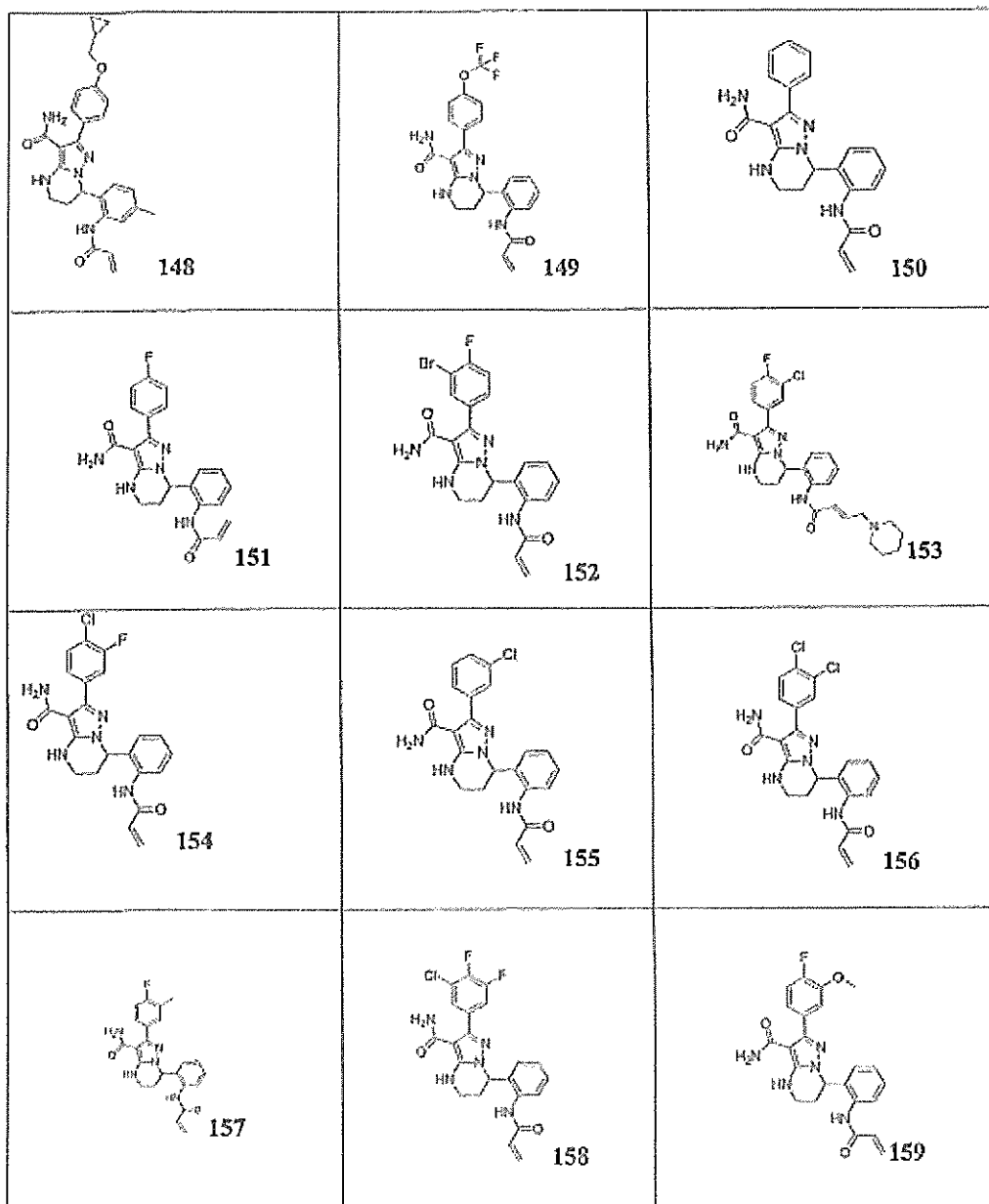


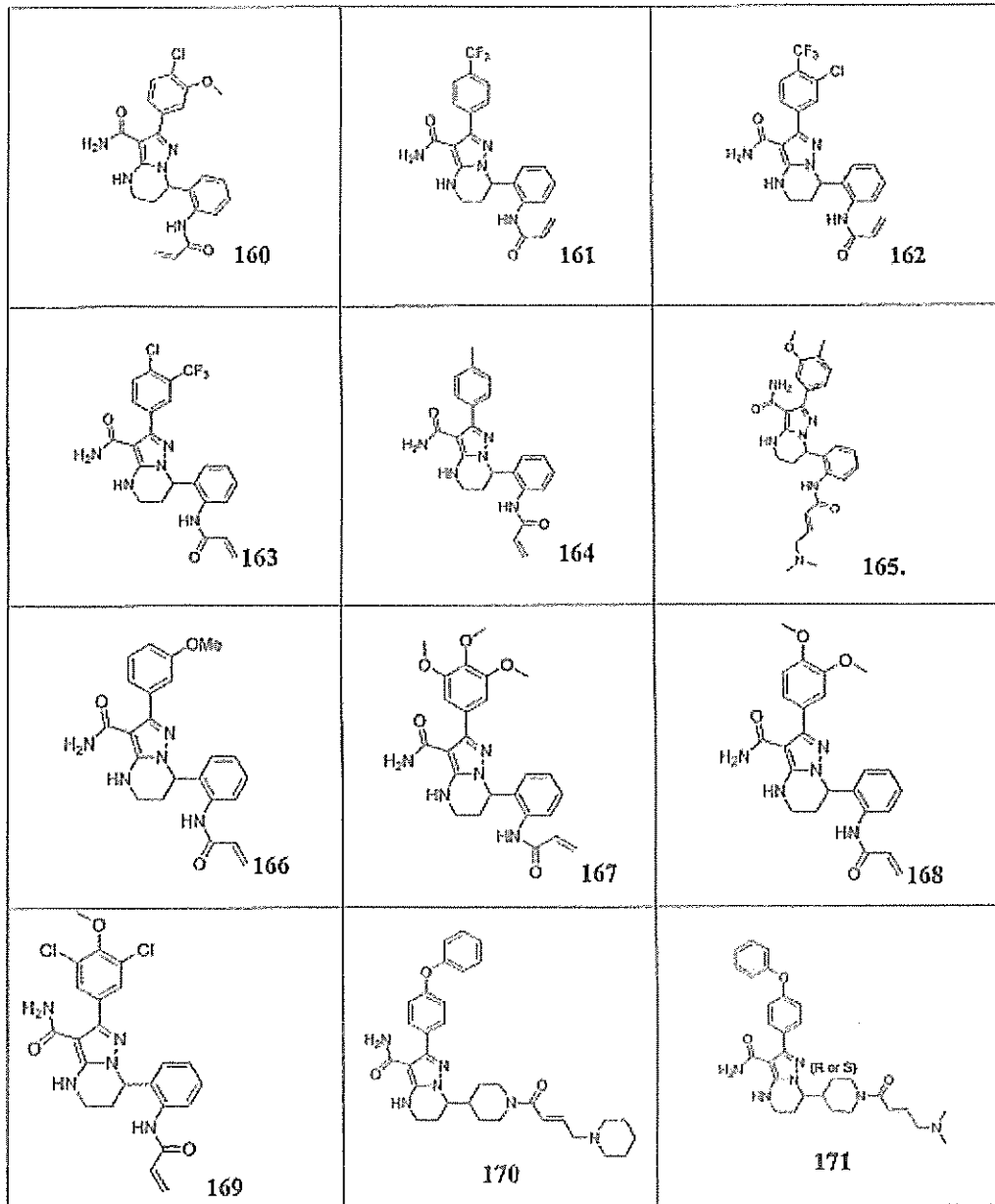


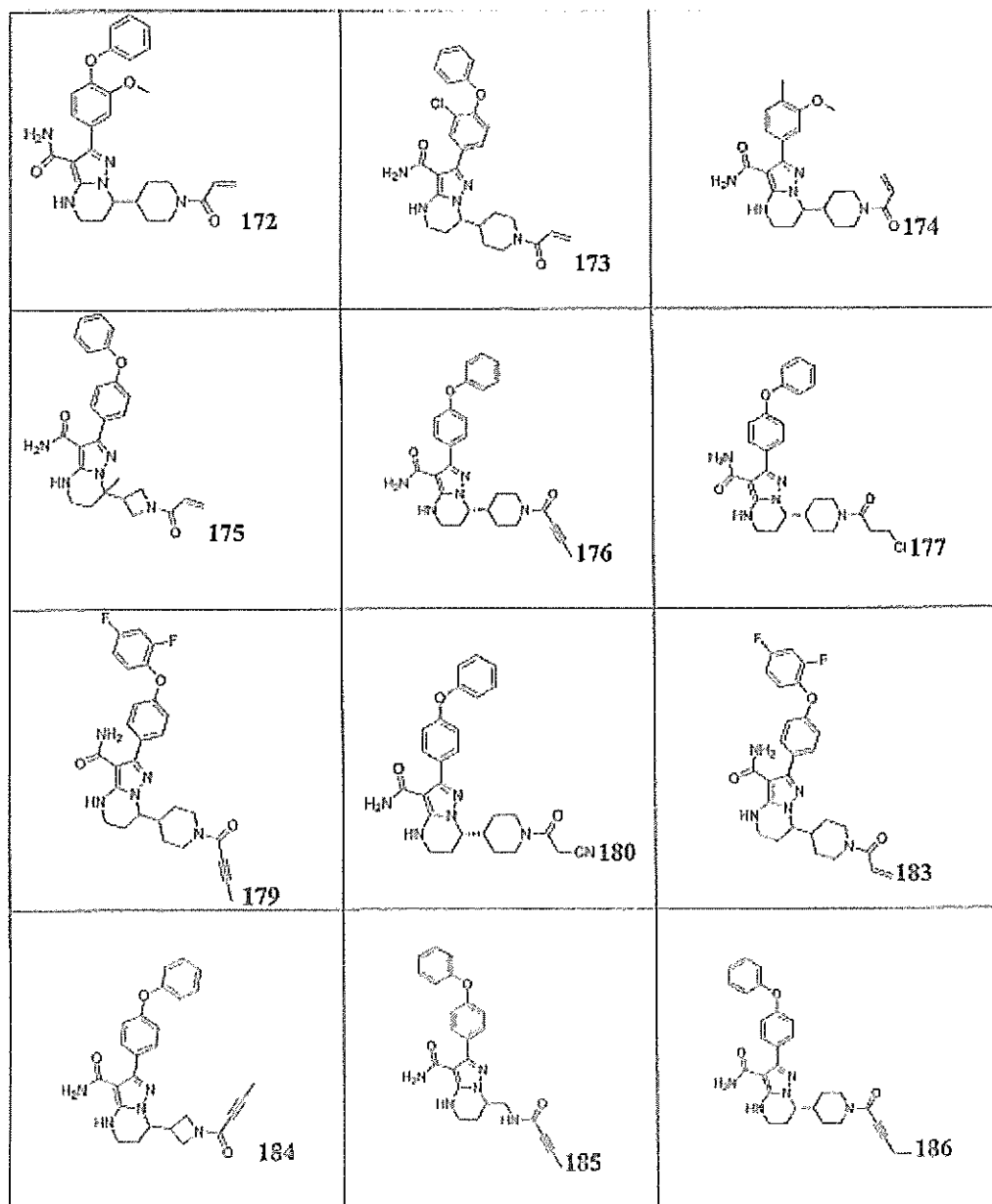


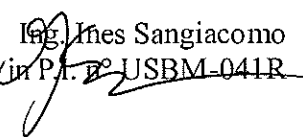


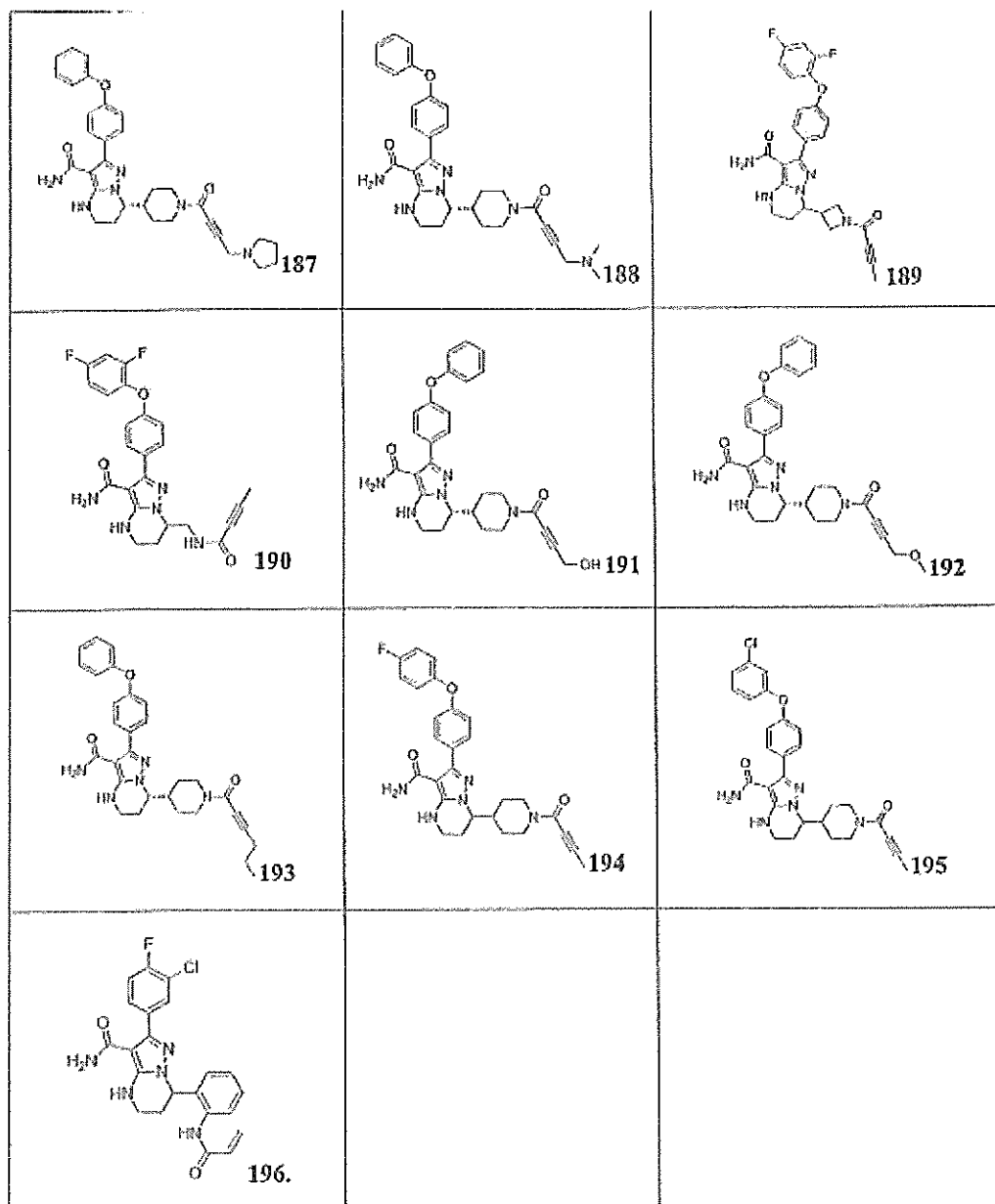




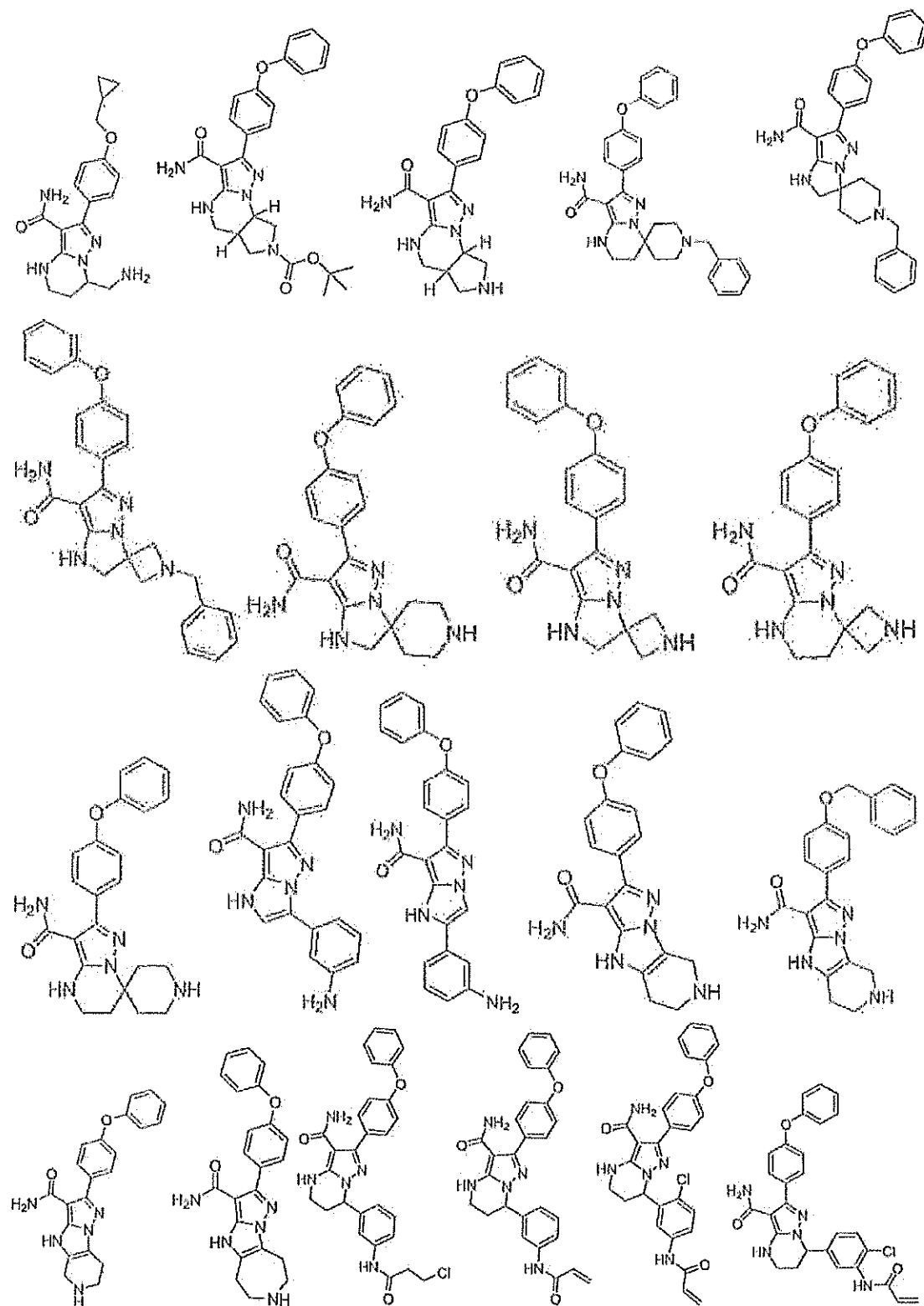




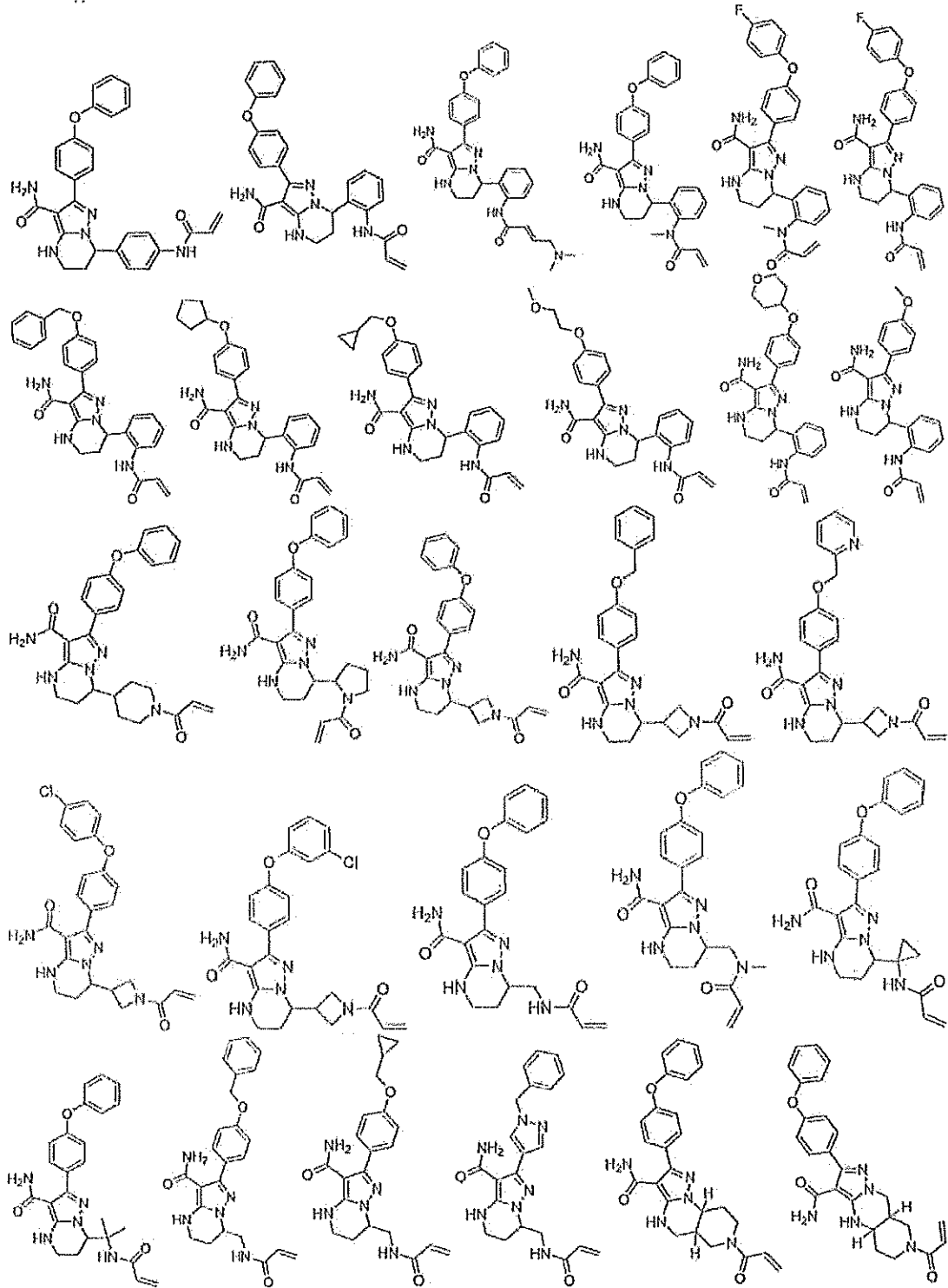
Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P. I.  USBM-041R



15. Composto secondo la rivendicazione 1, scelto dal gruppo costituito da, loro stereoisomeri e loro sali farmaceuticamente accettabili:

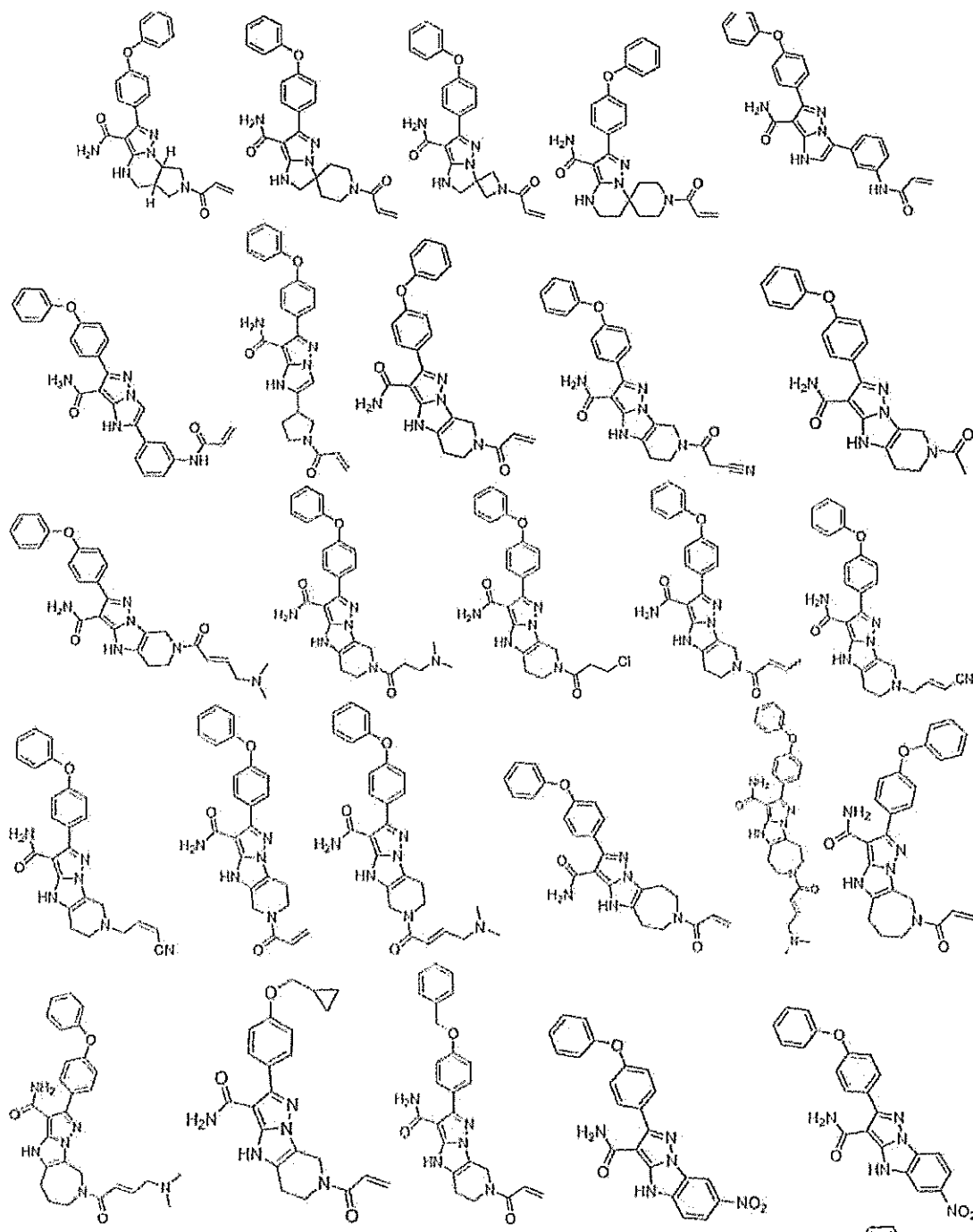


Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° SBM-041R



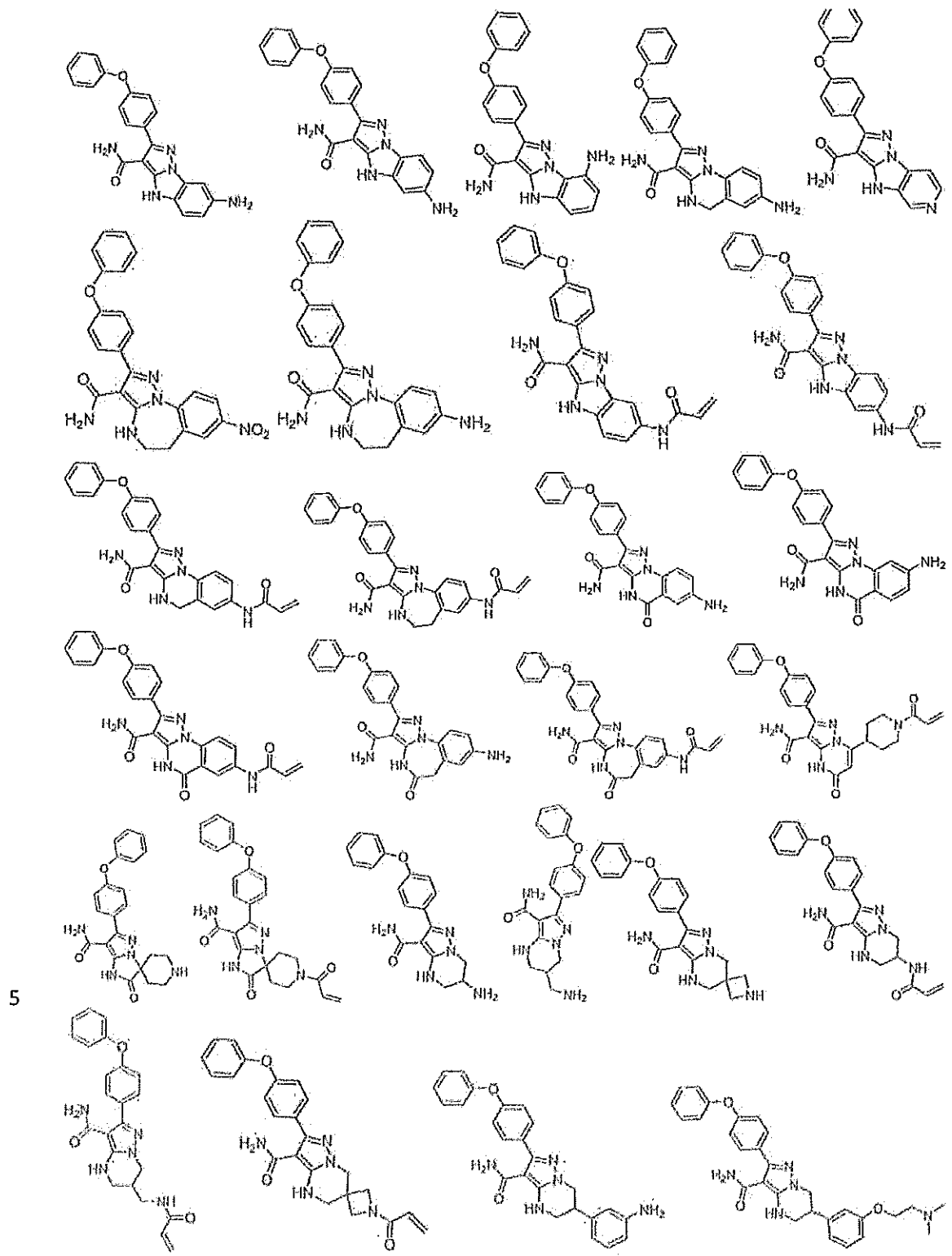
5

Ing. *[Signature]* Pier Sangiacomo
Consulente in P.I. n° *[Signature]* USBM 041R

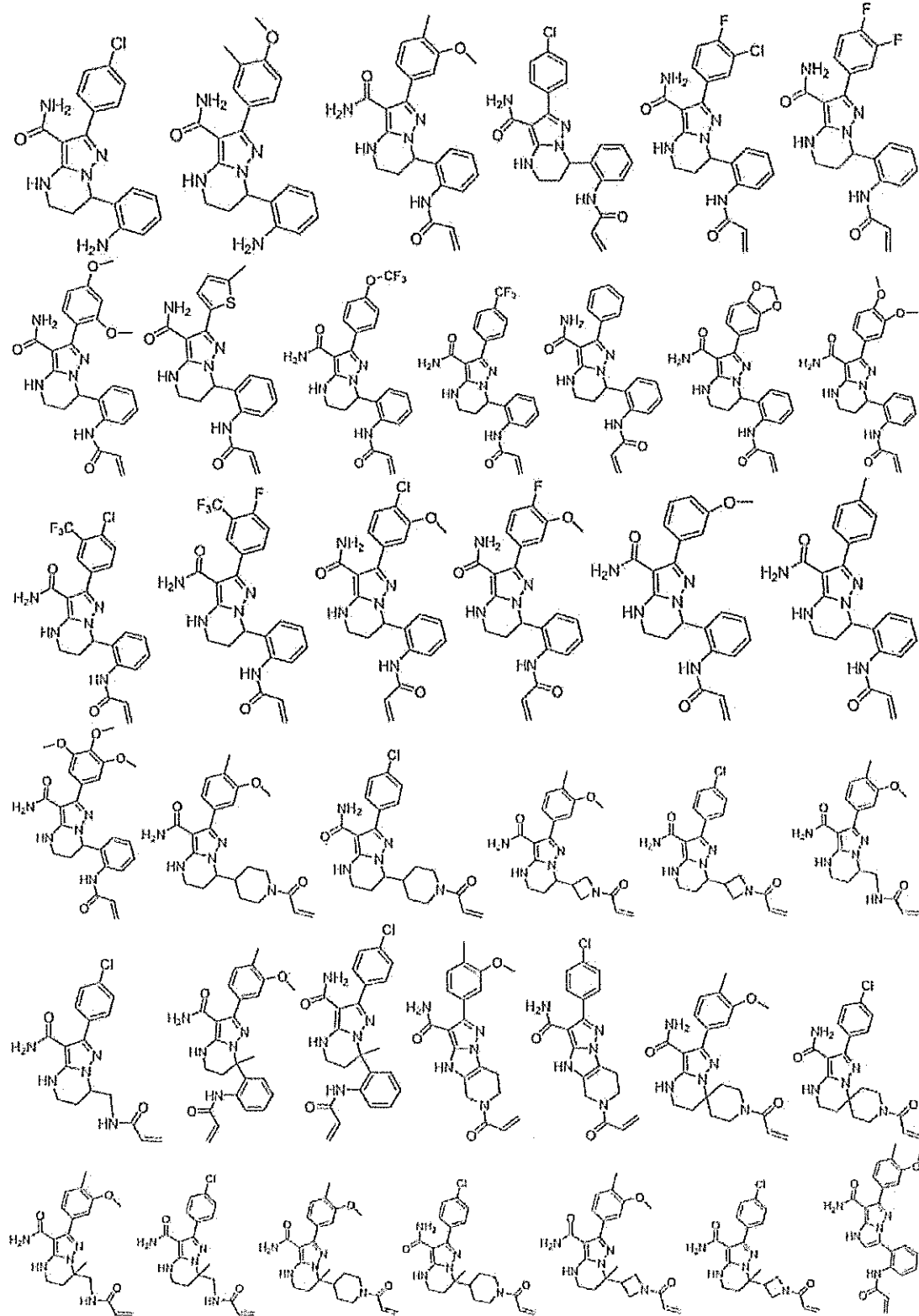


5

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R

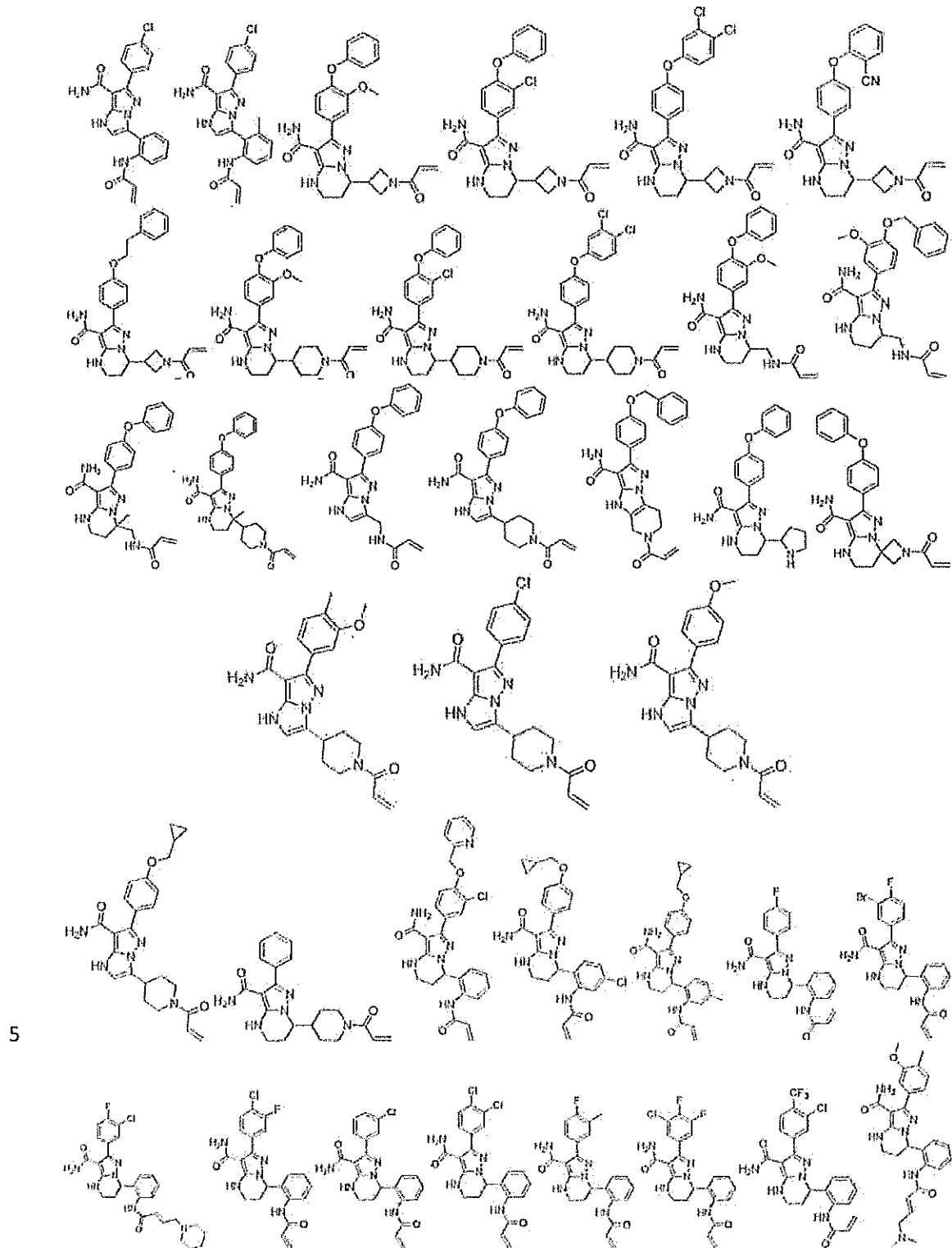


Ing. Ives Sangiacomo
Consulente in P.I. n° SBM-041R

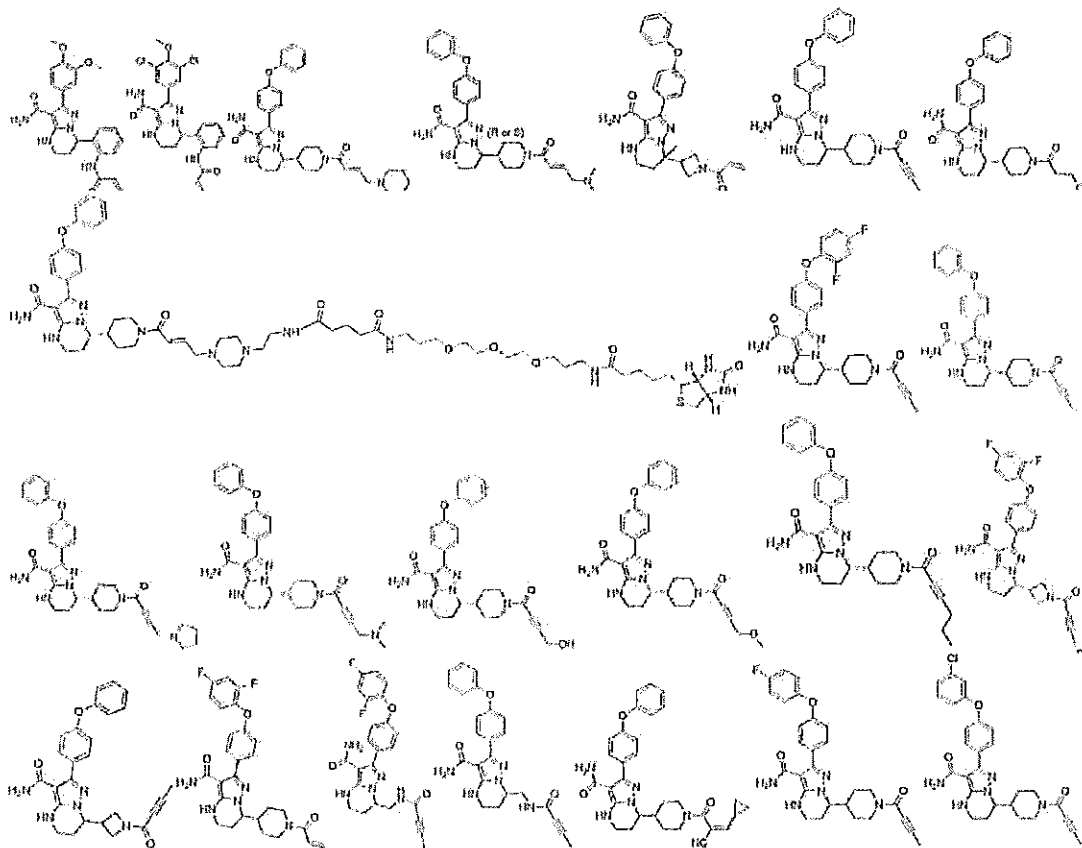


5

Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n° USBM-041R



Ing. *[Signature]* Sangiacomo
Consulente in P. I. n.° USBM-04TR



- 5 16. Il composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 15, avente un'attività di inibizione di Btk corrispondente a una IC50 di 10 uM o inferiore nel saggio della chinasi Btk.
- 10 17. Composizione farmaceutica comprendente una quantità terapeuticamente efficace di un composto di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 15 in forma di dosaggio unitario e uno o più veicoli farmaceuticamente accettabili.
- 15 18. Combinazione comprendente comprendente una quantità terapeuticamente efficace di un composto secondo una

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.I. n. USBM-041R

qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 15 e un diverso agente terapeuticamente attivo contro una patologia autoimmune e/o infiammatoria o il cancro.

5 19. Composto per l'uso in un metodo per il trattamento di una patologia associata a un'attività indesiderabile di Btk, in cui il metodo comprende la somministrazione a una persona che ne abbia necessità di quantità efficace di un composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-1 5 , un suo N-ossido o un suo
10 profarmaco, in cui la patologia è una malattia allergica, una malattia autoimmune, una malattia infiammatoria o cancro.

15 20. Il composto per l'uso secondo la rivendicazione 19, in cui la patologia è un disturbo proliferativo delle cellule B scelto tra linfoma linfocitario cronico, linfoma non Hodgkin, linfoma diffuso a grandi cellule B, linfoma mantellare, linfoma follicolare e la leucemia linfatica cronica.

* * * * *

20 Si dichiara che la presente traduzione è conforme al testo originale.

Brescia, 10 Marzo 2017

25 In Fede,

Ing. Ines Sangiacomo
Consulente in P.A. n° USBM 041R